

Etude Hématologique du Saturnisme

(Travail de l'Institut de Médecine du Travail de Lyon)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 juillet 1954.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacqueline BARON

Née à Nice (A.-M.), le 29 Juin 1926.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

1954

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DU SATURNISME



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Etude Hématologique du Saturnisme

(Travail de l'Institut de Médecine du Travail de Lyon)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

et soutenue publiquement le 12 juillet 1954.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacqueline BARON

Née à Nice (A.-M.), le 29 Juin 1926.

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

J. PATISSIER

—
1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. J. LÉPINE
Doyen	M. H. HERMANN
Assesseur	M. J. GATE

Professeurs Honoraires

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIÉRY, CADE, PATEL, FAVRE, LÉPINE, SAVY, TRILLAT, LÉRICHE, MOURIQUAND

Professeurs

Clinique médicale A.....	FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	X...
Clinique urologique.....	TIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SÉDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Stomatologie.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène du 1 ^{er} Age.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie Pathologique.....	J. F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique.....	REVOL
Médecine Légale et Déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène.....	SOHIER
Biologie Médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Botanique et Cryptogamie.....	NÉTIEN
Chimie analytique Pharmaceutique.....	BADINAND

Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique....	BANSILLON	Pharmacie et Pharmacol.	DREVON
Physique biologique ...	BERGER		

Maîtres de conférences — Agrégés

Parasitologie.....	COUDERT	Physiologie.....	CHATONNET
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CIER
Histologie.....	TUSQUES	Biochimie médicale.....	CREYSSEL R.
Bactériologie.....	BERTOYE A.		

Agrégés en exercice

Pathologie médicale ...	BRUN	Orthopédie.....	MARION J.
Pathologie médicale ...	GIRARD M.	Obstétrique.....	BEOCHIER
Pathologie médicale ...	GIRARD P.	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale ...	JEUNE	Obstétrique.....	MATHEU J.
Pathologie médicale ...	VACHON	Anatomie pathologique.....	GUICHARD A.
Pathologie médicale ...	GALY	Anatomie.....	LATARJET
Pathologie médicale ...	GONIN	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Ophtalmologie.....	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Oto-Rhino-Laryngologie.....	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.....	TRILLAT A.	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Médecine légale et méde	
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	cine du travail.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		

Chargé des Fonctions d'Agrégé

Hygiène.....	BENAZET
--------------	---------

Examineurs de la Thèse

M. MAZEL, Président ;

MM. CROIZAT, BOURRET et ROCHE, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA FAMILLE

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAZEL

PROFESSEUR DE MÉDECINE DU TRAVAIL
PRÉSIDENT DE LA COMMISSION PERMANENTE INTERNATIONALE
DE MÉDECINE DU TRAVAIL
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOURRET

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. ROCHE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE MÉDECINE LÉGALE
ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Cette thèse est le résultat d'un travail d'équipe. Elle a été réalisée dans le cadre de l'Institut de Médecine du Travail de Lyon, où le Professeur MAZEL nous a fait l'honneur de nous accueillir et de nous confier une place au Laboratoire d'Hématologie Professionnelle.

Le Professeur Agrégé ROCHE a dirigé cette étude ; il nous a confié les sujets malades ou suspects d'intoxication par le plomb, examinés à la consultation des maladies professionnelles, ou hospitalisés dans le service du Professeur LEVRAT ; il a bien voulu nous conseiller sur les recherches à entreprendre et nous aider à réaliser des examens systématiques dans différentes entreprises où existait un risque de saturnisme.

Une partie de cette étude a été effectuée dans le service du Professeur CROIZAT ; nous avons travaillé dans son laboratoire hospitalier et y avons appris l'hématologie. Le Docteur Pierre MOREL chef du laboratoire d'hématologie cytologique, a bien voulu examiner la cytologie des étalements médullaires de nos malades ; le Docteur Claude MOURIQUAND, chef des travaux de la chaire d'histologie, a recherché l'état du fer dans la moelle osseuse ; les dosages de fer sérique ont été réalisés sous la direction du Professeur Agrégé CREYSSSEL.

Une aide extérieure à notre Faculté a été apportée par le Professeur LAMBIN, de Louvain, dont la grande expérience dans le domaine de l'hématologie du saturnisme nous a été précieuse.

Le Professeur SIMONIN de Strasbourg, a bien voulu nous communiquer les résultats d'une enquête inédite effectuée par le Docteur LAUER, montrant les rapports entre méthodes

hématologiques et toxicologiques dans le saturnisme, enquête qu'il avait rapportée d'un voyage aux Etats-Unis.

Enfin, la Caisse Régionale de Sécurité Sociale Rhône-Alpes, a facilité certaines enquêtes ; elle a permis l'édition de ce travail.

Que tous veuillent bien accepter l'expression de notre gratitude.

Espérant avoir présenté, de façon aussi fidèle que possible, leurs opinions, nous souhaitons que ce travail de synthèse aide les médecins que leur spécialisation intéresse au diagnostic et au dépistage de l'intoxication saturnine. A la lumière de ces recherches, cette atteinte habituellement, mais non toujours, professionnelle, nous est apparue plus fréquente qu'on ne le soupçonnait ; l'étiologie de ces accidents étant souvent méconnue, en l'absence de test simple et valable, l'hématologie apporte à la toxicologie industrielle, une aide précieuse.

INTRODUCTION

Le plomb a une action élective sur la lignée rouge du système hématopoïétique ; l'altération des globules blancs et des plaquettes, les troubles de la coagulation, paraissent négligeables.

Les recherches entreprises ont été réalisées, soit à l'hôpital, chez des sujets suspects ou atteints d'intoxication saturnine, consultants de la consultation des maladies professionnelles (clinique du Professeur RAVAUT) ou hospitalisés dans le service du Professeur LEVRAT, soit à l'usine, au cours d'une série de dépistages systématiques effectués dans différentes entreprises où pouvait exister un risque de saturnisme.

Les examens pratiqués ont compris l'étude des hématies à granulations basophiles, leurs différentes colorations, les résultats des diverses méthodes de numération, la valeur étiologique au cours du diagnostic et du dépistage de l'intoxication par le plomb.

Des myélogrammes ont été effectués pour apprécier l'aspect de la lignée érythrocytaire de la moelle ; la découverte d'une formule cytologique particulière a conduit à effectuer de façon assez systématique cet examen chez les sujets examinés à l'hôpital.

L'anémie saturnine a été étudiée sous l'angle hémato-logique et biologique ; la valeur de cette altération, son évolution, son traitement, ont été envisagés, une contribution à sa pathogénie a pu en être déduite.

Le plan de cette thèse sera donc le suivant :

- étude des hématies à granulations basophiles ;
- valeur diagnostique de ces éléments ;
- le myélogramme dans l'intoxication par le plomb ;
- l'anémie saturnine ;
- l'intérêt pratique de ces résultats en Médecine du Travail.

CHAPITRE PREMIER

Les hématies à granulations basophiles

I. — HISTORIQUE

L'importance de la bibliographie consacrée aux hématies à granulations basophiles (H.G.B.) a été signalée pour la 1^{re} fois en 1899, la variété des recherches dont elles ont fait l'objet, donneraient à penser que ces hématies sont particulièrement bien connues et qu'il ne reste plus rien à apprendre à leur sujet. En fait il n'en est rien, et l'imprécision plane sur tout ce qui les concerne, imprécision due non au défaut mais à l'excès d'informations : tout point d'interrogation est suivi à la fois d'un oui et d'un non, les opinions moyennes étant l'exception ; toute question engendre deux réponses égales dans leur catégorique, mais de sens contraire et qui par conséquent s'annulent. Aussi la littérature des H.G.B., à « l'état de chaos », selon LAM, est-elle si contradictoire qu'elle provoque tout d'abord l'incertitude et le découragement : que ce soit sur la nature des H.G.B., leur fréquence, leur nombre, leur spécificité, l'accord n'est jamais réalisé. Les techniques de recherches sont également diverses, et il semble bien que cette pluralité de méthodes utilisées pour obtenir les résultats obtenus par les H.G.B. soit responsable au premier plan de la pluralité des résultats obtenus. Bien plus, on est induit à penser, devant

l'excessive divergence des opinions émises, que celles-ci ne concernent pas un même ordre de phénomènes, et que, de même qu'il y a non pas une, mais des techniques, il n'y a pas une, mais des H.G.B. Comment admettre autrement que pour certains auteurs leur spécificité soit telle qu'on ne les rencontre jamais à un taux supérieur à 1 %, « et encore ! », (ALBAHARY) en dehors du saturnisme, alors que pour d'autres elles se voient communément, et à des taux supérieurs à 1000 H.G.B pour 1 million de globules rouges chez des sujets sains ou malades, mais n'ayant aucun contact avec le plomb (KEHOE par exemple).

N'y a-t-il pas lieu de penser que la basophilie des globules rouges a plusieurs expressions, l'une spécifique du saturnisme, typique, à laquelle doit être réservé le terme de H.G.B., les autres non spécifiques, en rapport ou non avec la première, mais ne devant pas figurer, sous peine de fausser les résultats et de faire perdre toute valeur au test, dans la même catégorie que les H.G.B. véritables.

Le meilleur moyen de vérifier ces hypothèses est d'étudier successivement, d'une part les techniques de coloration et de comptage, d'autre part les critères de caractérisation des H.G.B. typiques, en les opposant aux autres formes voisines qui peuvent se rencontrer en même temps qu'elles ou en leur absence. Alors seulement il sera possible de conclure avec le maximum de précision sur la valeur des H.G.B.

II. — TECHNIQUES D'EXAMEN

1) Technique de l'étalement.

Si dans tout examen hématologique il est important de faire un bon étalement, ceci devient particulièrement indispensable pour rechercher correctement les H.G.B. Il faut qu'il soit :

- suffisamment mince pour que les globules rouges se présentent sur un seul plan, isolés les uns des autres, et sans aucune superposition ;
- suffisamment homogène, pour qu'il n'y ait pas de plages vides ou trop chargées, et pour que les champs contiennent à peu près tous le même nombre de globules rouges.

Le meilleur étalement répondant à ces deux conditions est celui réalisé à l'aide d'une lamelle. Celle-ci est placée entre la goutte de sang déposée à une extrémité de la lame et la surface libre de cette lame. Le sang se répartit par

capillarité, tout le long du bord de la lamelle en contact avec la lame, puis est tiré et non poussé par la lamelle, quand on fait glisser celle-ci sur la surface de la lame. On obtient ainsi un film mince et régulier. Avec un peu d'habitude, il est facile de réaliser de tels étalements.

Il est nécessaire de faire plusieurs étalements (deux en pratique) pour chaque sujet. En effet, dans un lot de lames colorées en même temps et selon la même technique, il arrive assez souvent qu'une de ces lames présente des dépôts de colorants rendant impossible la recherche des H.G.B. Il faut donc toujours avoir la possibilité de colorer une autre lame.

2) Technique de la fixation et de la coloration.

LAVERGNE, Mmes TROCHARD et FOURNIER ont récemment insisté sur la nécessité de colorer dans les plus brefs délais les étalements pratiqués pour la recherche des H.G.B., celles-ci disparaissant, selon eux, rapidement du frottis non coloré.

En fait, la coloration de 15 jours en 15 jours, d'un lot de 8 lames prélevées en même temps, chez un même sujet, et conservées dans une boîte à la température du laboratoire, nous a donné sensiblement toujours le même chiffre de H.G.B. Il en est de même en ce qui concerne les lames colorées et réexaminées à différents intervalles.

Les méthodes de coloration et de fixation proposées pour la recherche des H.G.B. sont très nombreuses, chacune ayant ses partisans ou ses détracteurs. Voici les techniques les plus usitées :

— Fixation à l'alcool éthylique et coloration au bleu de Loeffler, préconisées par FIESSINGER et ALBAHARY : on passe rapidement un peu d'alcool éthylique absolu sur la lame inclinée, puis on laisse évaporer. Il est inutile de rincer à l'eau distillée car il ne subsiste aucun résidu. On laisse sécher, puis on colore 10 secondes avec la solution obtenue en laissant pendant 24 heures du bleu de méthylène à saturation dans 30 cmc d'alcool éthylique absolu, puis, après avoir filtré soigneusement, en amenant à 100 cmc avec de l'eau distillée et en ajoutant 1 cmc de NaOH à 1 %. La solution définitive est nettement alcaline, voisine du pH 8 ; elle peut être préparée d'avance pour toute une semaine. La lame est ensuite lavée rapidement à l'eau courante et séchée aussitôt : les H.G.B. sont fortement colorées en bleu-noir et se détachent sur le fond bleuté de la préparation.

— Fixation-coloration de MANSON-SCHWARZ utilisée par LAMBEN et sous une forme un peu modifiée par L. MULLER :

on prépare deux solutions, la solution 1 comprend : 100 g d'eau distillée, 2 g d'acide borique et 1 g de bleu de méthylène pur ; la solution 2 : 28 cg de soude caustique et 100 cmc d'eau distillée. Le mélange colorant comprend 6 gouttes de la solution 1 pour 8 gouttes de la solution 2 dans 10 cmc d'eau distillée. On fixe le frottis à l'alcool pendant 5 minutes, on le rince à l'eau distillée, on colore pendant 5 secondes avec le mélange, et on rince à nouveau.

Fixation à l'alcool méthylique ou aux vapeurs d'acide chromique et coloration au bleu de toluidine boraté, de K. B. LEHMANN : on fixe la lame à l'alcool méthylique absolu pendant 15 minutes, puis on la colore vingt minutes avec un mélange comprenant 5 g de bleu de toluidine, 0,50 g de borate de soude et 1.000 cmc d'eau distillée. Les granulations apparaissent en bleu vif sur le fond rose de l'hématie.

— Fixation par l'alcool méthylique et coloration par le bleu de méthylène alcalin, employée par LANE : Après avoir fixé la lame, on la colore avec un mélange comprenant deux parties de bleu de méthylène, 12 parties de bicarbonate de sodium, et 400 parties d'eau distillée. On lave à l'eau jusqu'à obtention d'une couleur vert de mer.

— Enfin, fixation-coloration par le MAY-GRUNWALD-GIEMSA (M.G.G.) : on verse sur le frottis sec 20 gouttes de colorant de MAY-GRUNWALD, on laisse agir trois minutes, on ajoute 20 gouttes d'eau, on attend une minute, on rejette ce mélange, et sans sécher la lame, on verse le mélange suivant préparé extemporanément, constitué par 2 gouttes de GIEMSA dans 2 cmc d'eau par lame. On laisse agir 25 minutes, puis on lave et on sèche.

On peut modifier cette méthode en se servant comme eau, de solution tamponnée à pH voisin de 8 (7,4 pour TARA, 7,8 à 8,2 pour LAVERGNE et Mmes TROCHARD et FOURNIER). Pour obtenir une eau à pH alcalin, on peut lui ajouter, soit du borate de soude dans la proportion de 0,05 %, soit du bicarbonate de soude dans la proportion de 0,2 %, soit un tampon phosphate Soerensen, réalisé à partir de deux solutions mères :

sol. 1 : $\text{PO}_4\text{Na}_2\text{H } 2\text{H}_2\text{O}$: 11,87 g/litre

sol. 2 : $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$: 9,08 g/litre

Pour obtenir le pH 7,8, on mélange 91,5 cmc de la solution 1 avec 8,5 cmc de la solution 2 et on dilue ce mélange à 2 % pour l'usage.

Pour être complet il faudrait encore citer d'autres méthodes moins répandues, utilisant le bleu de Unna (méthode de FEIL), le bleu de toluidine phéniqué ou le bleu de tolui-

dine de Mallarmé, le bleu de méthylène associé à l'acide borique, etc...

Le « Basophilic aggregation test » de MAC CORD, MANS-
TIER et BRUM (1924) est très usité dans les pays anglo-saxons,
mais il met en évidence des réticulocytes et non des H.G.B.,
ainsi qu'il ressort de sa technique : sur une moitié de la lame
de sang, les globules rouges sont hémolysés par recouvrement
de cette portion de la lame avec de l'eau distillée ou une
solution saline hypotonique. On ajoute ensuite du bleu
de crésyl brillant ou un autre colorant vital. L'hémolyse rend
visible la substance basophile qui forme le réticulum des
réticulocytes : on numère ceux-ci par rapport aux cellules
de la portion non hémolysée de la lame. Le chiffre obtenu
est considéré comme normal quand il ne dépasse pas 1 à
1,5 % de l'ensemble des globules rouges. (CANTAROW et
TRUMPER).

Selon MAC CORD, HOLDEN, et JOHNSTON, les valeurs
dépassement rarement 1 %, chez les sujets normaux : entre 1 et
5 %, la signification en est douteuse.

On peut rapprocher cette technique de la technique de
WOLFER au bleu de crésyl brillant en solution à 0,5 % dans
l'alcool absolu. Cette technique est utilisée pour les réticulo-
cytes, le taux normal allant de 0,5 à 1,5 % (tel que dans WYN-
TROBE).

Que faut-il penser de ces différents procédés de mise
en évidence de H.G.B. ? Sans aucun doute, certains d'entre
eux sont beaucoup plus sensibles, et fournissent des chiffres
de numération plus élevés (coloration de KB LAMMANY
M.G.G. à pH 7,8). Mais dans quelle mesure l'augmentation
de sensibilité de ces méthodes n'entraîne-t-elle pas la reconnais-
sance en tant que H.G.B. de formes qui en diffèrent
cependant au point de vue morphologique, et n'ont proba-
blement ni la même valeur, ni la même spécificité.

En fait, dans le choix de la coloration à employer, doit
surtout rentrer en ligne de compte la préférence visuelle de
l'observateur et l'habitude qu'il a d'une coloration. Pour le
premier point, certains verront mieux des granulations bleu
vif sur fond rose (coloration de LAMMANY) ou bleu foncé sur
fond vert de mer (coloration au bleu de méthylène bicarbonate)
: d'autres repéreront plus facilement des pénétrations
bleu-noir sur fond blême (bleu de Loewenau ou noir sur
fond gris (M.G.G.) en ce qui concerne le deuxième point,
l'entraînement de l'observateur au dépistage des H.G.B. avec
une coloration donnée est un facteur important. L'excellence
de la coloration en étant un autre. L'examen des G.B. est
beaucoup plus difficile que celui des G.B. et exige une coloration

tion impeccable. Quelle que soit la coloration, un apprentissage assez long est nécessaire avant de pouvoir repérer relativement facilement, et sans grand risque de se tromper, que ce soit par excès ou par défaut, les H.G.B. L'important est donc, après avoir fait choix d'une coloration, de s'y tenir.

Dans ce choix doivent entrer en ligne de compte, outre la sensibilité visuelle personnelle de l'observateur, déjà signalée, la plus ou moins grande facilité de mise en pratique de la technique. Des méthodes trop rapides, dont les différents temps se chiffrent en secondes, ne permettent de colorer les lames que une par une, ou deux à la fois au maximum. D'autres au contraire sont trop longues, soit par leur temps de fixation ou de coloration, soit par la nécessité de préparer extemporanément les différentes solutions. La coloration de M.G.G. est un excellent moyen terme entre ces deux excès. On peut aisément préparer 10 à 15 lames en même temps. Pendant qu'elles se fixent, on réalise le mélange Giemsa-eau, ce qui évite toute perte de temps ; à signaler qu'un mélange colorant comprenant 2 cmc d'eau pour 4 ou 5 gouttes de Giemsa par lame, qu'on laisse agir 15 minutes, au lieu des 2 cmc d'eau + 2 gouttes de Giemsa, laissées 25 minutes de la méthode classique, semble diminuer la proportion des lames présentant un défaut de coloration (petit précipité de colorant en particulier).

Un autre point important en faveur du M.G.G. est qu'il constitue la coloration classique en hématologie, en France à tout le moins. Un observateur habitué à la recherche des H.G.B. avec cette coloration, pourra ainsi dépister un saturnisme non soupçonné, à l'occasion d'un examen hématologique pratiqué pour une toute autre raison (ainsi saturnisme hydrique décelé par de très nombreuses H.G.B. chez une femme hospitalisée pour ulcère).

Il semble donc que l'unicisation des méthodes de coloration pour la recherche de H.G.B., réclamée par de nombreux auteurs (ALBAIARY, LANE, VIGLIANI) pourrait se faire pour les raisons exposées ci-dessus, en faveur de la fixation-coloration de M.G.G.

3) Technique de l'examen au microscope.

L'étalement une fois fixé et coloré, puis rincé et séché, est prêt pour l'examen au microscope. Cet examen se fait à immersion, après dépôt d'une goutte d'huile de cèdre sur la lame, en utilisant :

- soit le dispositif sur fond noir (dark-ground illumination).
- soit le dispositif sur fond clair, dispositif habituellement utilisé en hématologie.

a) *Examen sur fond noir.*

Les partisans de l'examen sur fond noir (BASTENIER, LANE, LAMBRECHTS) insistent :

— sur le pourcentage élevé de H.G.B. obtenu par cette méthode, pourcentage bien supérieur à celui obtenu par la méthode sur fond clair ;

— sur le repérage beaucoup plus rapide et beaucoup moins fatigant de ces H.G.B. dont les ponctuations lumineuses se détachent très nettement sur le fond obscur du G.R. dont seul le contour est visible.

Mais ces ponctuations n'appartiennent pas toutes à des H.G.B. (il s'agirait en particulier de réticulocytes) ou du moins sont ainsi révélées des H.G.B. inapparentes par la méthode sur fond clair, ce qui rend toute comparaison impossible entre les résultats obtenus avec l'un ou l'autre éclairage.

On s'explique ainsi les chiffres très élevés de H.G.B. trouvés chez des sujets normaux par la méthode sur fond noir (1000 à 3000 H.G.B./1 M. — 1 M. = 1 million de globules rouges normaux — selon LANE, 2000/1 M, pour LAMBRECHTS, NIZET, LEFÈVRE, et DE MARCHIN) qui ont fait douter de la valeur pathognomonique des H.G.B. dans le saturnisme.

Pour pallier à ceci, des partisans de cette méthode utilisent certains critères de différenciation entre vraies et fausses H.G.B. (BASTENIER) portant en particulier sur le nombre de granulations contenues à l'intérieur de l'hématie.

En fait, il semble aussi simple, et beaucoup plus sûr, de s'en tenir aux chiffres fournis par l'examen sur fond clair, qui ne s'appliquent, avec certaines restrictions envisagées plus loin, qu'aux H.G.B. typiques et spécifiques du saturnisme.

L'intérêt du fond noir serait de permettre le tri rapide des lames présentant ou ne présentant pas de formes granuleuses et l'élimination de ces dernières, les premières seules étant ensuite examinées et numérees sur fond clair ce qui évite la perte de temps causée par la recherche longue et fatigante de H.G.B. dans une lame où elles font défaut.

b) *Examen sur fond clair.*

La recherche des H.G.B. est difficilement conciliable avec des procédés techniques médiocres. De même qu'il est nécessaire de réaliser un bon étalement et une bonne coloration, de même il faut avoir un bon microscope. Le ZEISS-WINKEL binoculaire, standard, utilisé à l'Institut Universitaire de Médecine du Travail, est un instrument parfait pour

la recherche des H.G.B., à laquelle on peut remarquablement l'adapter. Il est possible d'obtenir un réglage très fin de l'éclairage grâce au diaphragme du condensateur et au diaphragme de champ d'une part, grâce à l'emploi de filtres plus ou moins foncés d'autre part. En outre le changeur de grossissement permet, en gardant le même objectif et la même mise au point de rendre plus précis les détails. On utilise un objectif à immersion $\times 100/I,30$ et des oculaires $\times 6,3$.

Le réglage varie évidemment selon la préférence de l'observateur. De toute façon, il faut un éclairage suffisamment intense pour pouvoir repérer les H.G.B., mais suffisamment atténué pour que la recherche ne soit pas trop pénible. Le filtre bleu clair donne une lumière reposante pour l'œil et avec laquelle les ponctuations noires se détachent nettement sur le fond gris bleuté des G.R.

Si la question du microscope est importante, (un microscope suffisamment précis pour une formule leucocytaire n'est souvent ni assez puissant, ni assez net, pour montrer les H.G.B.) celle de la façon de procéder à la recherche des H.G.B. ne l'est pas moins. Il est nécessaire de s'arrêter sur chaque champ et de scruter tous les globules rouges du champ en faisant varier finement et constamment la mise au point, grâce à la vis micrométrique. Il faut également souligner la nécessité d'une accommodation, qui joue même chez un observateur entraîné. LAMBIN compare justement le repérage des H.G.B. à celui des étoiles qui se révèlent peu à peu dans un coin de ciel apparemment vide, si on le fixe un certain temps. Il est certain qu'il est nécessaire de procéder à un examen minutieux et prolongé avant de pouvoir affirmer l'absence des H.G.B. C'est donc une recherche longue et pénible qu'il est nécessaire d'interrompre de temps en temps si l'on veut que les résultats ne soient pas faussés par la fatigue visuelle de l'observateur.

III. — DESCRIPTION DES HÉMATIES A GRANULATIONS BASOPHILES

La diversité des techniques de recherche des H.G.B., semble bien expliquer en partie la contradiction des résultats. Mais un autre facteur de cette contradiction est certainement lié à ce qu'aucune définition n'a été donnée de ce qu'on range sous ce terme de H.G.B. Il est indispensable d'établir une carte d'identité de la H.G.B. considérée comme typique, et de ne donner ce nom qu'aux hématies correspondant à ce signalement.

Les colorations au M.G.G. montrent deux formes d'hématies à protoplasme ponctué :

1) Une de ces formes, et il faut signaler dès maintenant que c'est celle-ci et celle-ci seulement dont on tiendra compte dans la numération des H.G.B. pour les raisons qui seront exposées plus loin, se présente de la façon suivante : ce sont des hématies dont le protoplasme apparaît piqué de ponctuations noires. Ces ponctuations sont :

— plus ou moins fines, allant approximativement de la grosseur d'une tête d'épingle en acier à celle d'une pointe d'épingle ;

— plus ou moins nombreuses, rarement inférieures à 5, le plus souvent entre 8 et 15 par G.R. ;

— réparties plus ou moins régulièrement dans le G.R., les unes disséminées sur toute la surface de ce globule, les autres limitées à une portion de cette surface, et très souvent dans ce cas à la périphérie du globule qu'elles cernent.

Les hématies contenant de telles granulations sont de taille variable. Des courbes de PRICE-JONES faites sur 250 hématies normales, et sur 250 H.G.B., prises sur une même lame, sont intéressantes à comparer. La courbe faite sur 250 G.R. pris au hasard, est du type habituel, avec augmentation régulière de la courbe de 5,5 à 7, plateau de 7 à 8, diminution de 8 à 9,5. Par contre la courbe des H.G.B. est très nettement décalée vers la droite, avec prépondérance de G.R. compris entre 8 et 10 μ . Des types encore plus macrocytaires (10,5, 11 et même 12 μ) ne se voient que dans cette courbe. Donc les H.G.B. sont très souvent macrocytaires.

Le protoplasme des H.G.B. est soit orthochromatique, comme celui des G.R. normaux, soit plus ou moins polychromatophile. Les H.G.B. macrocytaires ont fréquemment un protoplasme très clair, hypochrome, à contours mal délimités, et semblant en voie de dégénérescence. On rencontre parfois des H.G.B. microcytaires, à protoplasme dense, très polychromatophile.

Fréquemment, les H.G.B. sont poikilocytaires, en raquettes.

Aux granulations sont assez souvent associées d'autres malformations, anneaux de CABOT très souvent, corps de JOLLY plus rarement.

2) A côté de ces hématies à granulations typiques caractérisées beaucoup moins par leur taille, leur forme, etc... que par la netteté des granulations qui sont franchement noires et se détachent distinctement, quand on fait varier la mise au point, sur le protoplasme de l'hématie, existent d'autres formes beaucoup plus floues, dont les granulations

ne sont plus noires, mais bleutées ou violacées, et qui réalisent toutes les transitions entre la H.G.B. et l'hématie polychromatophile. Ces granulations sont beaucoup moins nettes, beaucoup plus brouillées, il est impossible de les distinguer assez nettement pour les compter. De telles hématies, qu'on pourrait qualifier de « poussiéreuses », apparaissent précocement chez le cobaye intoxiqué par l'acétate de plomb, et précèdent chez celui-ci l'apparition des H.G.B. On les rencontre également chez les sujets exposés au plomb, en association ou non avec les H.G.B. typiques, et parfois, mais moins fréquemment, chez des sujets sans contact avec le plomb.

Mais, si l'on admet l'existence de plusieurs variétés d'hématies a protoplasme ponctué, pourquoi réserver les termes de H.G.B. à la variété décrite en premier, plutôt qu'aux autres ? Pour la raison bien simple que seule cette variété d'hématies ponctuées est caractéristique du saturnisme au point qu'on peut considérer sa présence comme pathognomonique de l'exposition au plomb. On peut dire qu'une seule H.G.B. typique a beaucoup plus de valeur que de très nombreuses hématies a ponctuation plus ou moins bâtarde qui, si elles se rencontrent souvent en association avec les formes typiques, se voient également en dehors d'elles, qu'il s'agisse d'une imprégnation saturnine banale ou d'un saturnisme discret et même douteux. Par contre, dans tous les cas d'intoxication saturnine indiscutable, ou d'imprégnation saturnine intense, étaient présentes dans le sang, et en abondance, ces formes typiques.

En somme, on authentifie dans un premier temps les H.G.B. par le saturnisme pour pouvoir, dans un second temps, authentifier le saturnisme par les H.G.B.

Cette unicisation du concept H.G.B. est indispensable, si l'on veut obtenir des résultats comparables entre eux, et va de pair avec l'unicisation des méthodes de numération. Si la question de la coloration semble en quelque sorte secondaire par rapport à ces deux points, il est certain que la différenciation entre H.G.B. typiques et atypiques, est rendue plus délicate par l'utilisation de certaines colorations très sensibles. Plutôt que d'être obligé, pour faire une telle différenciation, d'utiliser des critères analogues à ceux que BASTENIER recommande dans l'examen au fond noir, il semble préférable d'adopter une coloration qui, au point de vue pratique, permette de reconnaître aussi facilement que possible, et sans qu'on puisse les contester comme telles, les H.G.B. Le M.G.G., s'il révèle les formes « poussiéreuses »,

les fait facilement distinguer des vraies H.G.B. ainsi qu'on l'a déjà dit. Mais d'autres colorations (MANSON-SCHWARTZ par exemple) à condition qu'on utilise le même mode de numération, et qu'on ne tienne compte dans le comptage que de ces hématies typiques, fournissent des chiffres identiques à ceux obtenus par le M.G.G.

La recherche des H.G.B. typiques nécessite déjà suffisamment de patience et d'entraînement, sans qu'il soit utile de la compliquer et de la fausser, en lui adjoignant des formes qui n'ont peut-être pas du tout la même signification, qui sont beaucoup plus difficiles à voir, dont la présence, en association avec les H.G.B. typiques, n'ajoute rien à la valeur du test, et dont la présence à l'état isolé, en l'absence des vraies H.G.B. n'a aucune valeur spécifique puisqu'on peut les voir en dehors du risque saturnin.

IV. — NUMÉRATION DES H.G.B.

Ici comme ailleurs — l'opposition des opinions étant la règle en matière de H.G.B. — l'accord n'est pas fait quant à la technique de comptage. Pourtant, ici plus qu'ailleurs, une universalité de technique est indispensable si l'on veut attribuer à cette technique une valeur précise.

A) Description des méthodes de numération.

Si l'on excepte la classification de GOTZL, beaucoup plus qualitative que quantitative, comprenant 5 degrés selon le nombre plus ou moins grand de H.G.B. par champ de microscope (classification reprise sous une forme voisine par ECK et BOYÉ) deux procédés de numération s'affrontent :

— l'un établit le pourcentage des H.G.B. par rapport à 100 globules blancs,

— l'autre établit le pourcentage par rapport à 1 million de globules rouges.

Il est nécessaire de décrire assez minutieusement l'un et l'autre de ces procédés, afin de pouvoir discuter de leurs avantages et de leurs inconvénients.

— Numération par rapport à 100 G.B.

On fait défiler des champs en notant le nombre de G.B. et le nombre de H.G.B. rencontrés, jusqu'à ce que l'on ait

repéré 100 G.B. Le chiffre de H.G.B. trouvé au cours de cette recherche de 100 G.B. est donné directement en chiffre de H.G.B. pour cent.

— *Numération par rapport à 1 M. de G.R.*

On fait défiler un certain nombre de champs, nombre déterminé comme correspondant approximativement à un certain nombre de globules rouges : 10.000 le plus souvent. Le nombre de H. G. B. trouvé dans ces champs est multiplié par 100 et le résultat est donné en chiffre de H.G.B./1 M. G.R.

La première méthode est préconisée par ALBAHARY, ECK et BOYÉ, FEIL, TARA.

La deuxième méthode est classique dans la littérature anglo-américaine (BELKNAP, FALCONER, KEHOE, KENCH, LANE, MACHLE) et belge (LAMBRECHTS, LAMBIN).

B) Discussion de ces méthodes.

A première vue, le comptage par rapport à 100 G.B. semblerait plus exact :

— d'une part, parce que ce chiffre de 100 G.B. est un chiffre absolu alors que celui de 10.000 G.R., et à fortiori celui de 1 M. de G.R., n'est obligatoirement qu'un chiffre approché ;

— d'autre part, parce que 80 à 100 champs environ doivent être parcourus pour rencontrer 100 G.B., ceci chez un sujet ayant environ 7000 globules blancs, alors que la recherche des H.G.B. dans la deuxième méthode se fait sur 30 à 50 champs au plus ;

— enfin, il semblerait présenter l'avantage de combiner en un seul temps la numération des H.G.B. et l'établissement de la formule leucocytaire.

Mais si l'on examine les choses plus à fond, une série de réflexions s'imposent :

La valeur absolue de ce chiffre de 100 G.B. perd toute signification du fait des variations considérables du chiffre leucocytaire, chez des sujets différents, et chez un même sujet à différents intervalles. Ces variations vont facilement du simple au double et entraînent des variations inversement proportionnelles du pourcentage des H.G.B. (GUYOT-JEANIN cherche à diminuer cette cause d'erreur par l'ajout d'un facteur de correction).

Si les 30 ou 40 champs inspectés par la deuxième méthode le sont effectivement, il n'en est souvent pas de même en ce qui concerne la numération pour 100 globules blancs. En effet, pour voir tous les G.R. du champ, il est nécessaire, comme on l'a déjà dit, de s'arrêter un certain temps sur chaque champ et de l'examiner minutieusement. L'œil doit faire le tour du champ en modifiant constamment la mise au point, car si les G.R. centraux sont vus nettement, ceux de la périphérie, et surtout ceux des régions droites et gauches, nécessitent un changement d'accommodation pour être examinés. Par contre, les G.B., beaucoup plus gros et tranchant nettement par leur couleur sur le fond de la préparation, sont faciles à voir, quelle que soit leur situation dans le champ, sans qu'il soit nécessaire de faire varier la mise au point. En fait, dans la première méthode l'œil se fixe au centre du champ, au maximum de visibilité, et la lame défile en bande verticale sous l'œil de l'examineur. (il est nécessaire de procéder à l'examen de la lame perpendiculairement à l'axe de cette lame afin d'équilibrer la répartition des G.B. qui sont plus nombreux en bordure de lame qu'au centre). Dans la deuxième méthode au contraire, pour visiter chaque champ, l'œil bouge en explorant successivement toute la surface du champ et enregistre alors, non le défilé continu d'une bande d'étalement, mais le passage successif de plusieurs champs nettement délimités.

Il n'est pas possible de faire en même temps la numération des H.G.B. et la formule leucocytaire, ce qui est beaucoup trop pénible et beaucoup trop long. Il est bien préférable d'établir dans un premier temps le chiffre de H.G.B. en le cotant sur 1 million de G.R. et dans un second temps, si besoin est, la formule leucocytaire.

Donc, la deuxième manière de procéder est la seule qui garantisse que tous les globules rouges ont bien été examinés (alors que dans la première méthode les globules rouges situés dans les portions droite et gauche du champ échappent pratiquement à l'œil de l'observateur).

Il est évident que cette méthode n'est applicable, sous peine d'une fatigue très rapide et d'un temps de comptage très long, qu'à l'examen d'un nombre de champs relativement réduit. Ce pourquoi il semble bien préférable d'examiner 30 ou 40 champs de façon parfaite plutôt que d'en examiner 80 ou 100 de façon fragmentaire.

Autre argument en faveur de la numération des H.G.B. pour 1 million de G.R., et argument majeur, si le nombre de G.B. est éminemment variable dans son chiffre leucocytaire et se traduit sur lame par des variations considérables du nombre des G.B. présents sur cette lame, il n'en va pas

de même du nombre des G.R. Même si le chiffre de numération est réduit, et il ne l'est jamais dans des proportions importantes au cours du saturnisme, l'anémie restant toujours modérée, cette réduction du chiffre global n'entraîne aucune modification de la répartition par champ des G.R. de l'étalement, à condition que celui-ci soit pratiqué de la façon qui a été décrite et qui lui assure une remarquable constance.

Enfin, il paraît logique de rapporter les H.G.B., qui sont des érythrocytes anormaux, aux G.R. et non aux leucocytes ; les rapports entre ces derniers pouvant d'ailleurs varier dans des proportions importantes, même lors d'états à la limite de la normale.

Les relations numériques entre méthodes de numération par rapport aux G.B. ou aux G.R. sont théoriquement fort simples : une simple règle de trois devrait permettre ce calcul. Pour un taux de G.R. de 5 millions et de G.B. de 7.000, il suffit de multiplier par 14 le nombre de H.G.B. pour 100 G.B. pour avoir le chiffre pour 1 million de G.R. ; réciproquement, en multipliant ce dernier résultat par 0,07, on obtient le pourcentage par rapport aux G.B. Mais en fait, les numérations faites sur la même lame, suivant les deux méthodes précédemment indiquées, donnent des résultats très discordants ; ceci prouve que leur valeur n'est pas identique et il est facile de concevoir que la numération par rapport à 1 million de G.R., seule logique, est la plus précise.

Des études statistiques, utilisant nos numérations personnelles, sont actuellement en cours, grâce à l'amabilité de M. CABON, directeur régional à Lyon, de l'Institut National de la Statistique.

C) Application pratique.

La méthode de numération des H.G.B. par rapport à 1 million de G.R. étant préférée pour ces diverses raisons, comment va-t-elle être appliquée en pratique ?

Il faut tout d'abord déterminer le nombre moyen de G.R. par champ, ce nombre variant évidemment avec le microscope utilisé. C'est un temps fastidieux mais indispensable pour la mise au point de la technique de numération. On compte les globules rouges d'un certain nombre de champs dans différentes lames (ceci étant facilité par le quadrillage d'un des oculaires) et on détermine ainsi le chiffre moyen de G.R. par champ. Il y a d'ailleurs intérêt à vérifier ce chiffre de temps en temps. Avec le microscope du type décrit, ce chiffre est environ de 330. On admet donc que 30 champs renferment approximativement 10.000 G.R. La

méthode consistera donc à examiner 30 champs et à multiplier le nombre de H.G.B. trouvé dans ces 30 champs, par 100, pour avoir le résultat par rapport à 1 million de G.R.

Comme, malgré toute l'attention apportée à l'étalement, celui-ci n'est pas toujours parfaitement homogène, on sélectionnera les champs choisis pour la numération en éliminant ceux qui sont trop riches ou trop pauvres en G.R., ce qui s'apprécie facilement avec un peu d'habitude. On ne tiendra compte dans la numération que des hématies à granulations typiques telles qu'elles ont été définies plus haut.

D) Conclusions.

Si la contradiction des opinions émises en ce qui les concerne, opinions le plus souvent diamétralement opposées, pourrait faire douter de la valeur des H.G.B. dans le saturnisme, une étude critique des conditions dans lesquelles de telles opinions ont été énoncées prouve qu'il n'en est rien. La diversité des résultats est naturelle, et inévitable, étant donné que ceux-ci sont obtenus par une technique tout à fait différente au double point de vue quantitatif (méthode de comptage) et qualitatif (H.G.B. typiques et atypiques).

La première notion en matière de H.G.B. est donc la nécessité, soulignée déjà par de nombreux auteurs (ALBAHARY, LANE, VIGLIANI...), d'utiliser une méthode standard s'appliquant au repérage d'un élément standard.

Quels doivent être les éléments du choix, en ce qui concerne cette standardisation ? Il semble qu'on puisse les résumer en deux mots, simplicité et précision.

Pour le choix du procédé de recherche, il faut souligner à nouveau la nécessité d'une excellente technique. Souhaitable dans toute recherche microscopique, hématologique ou autre, elle est en matière de H.G.B. indispensable. Sa réussite est une condition « sine qua non » de la valeur de cette recherche qui exige :

- un excellent étalement,
- une excellente coloration,
- un excellent microscope,
- un grand entraînement de la part de l'observateur.

Tous ces points seraient sans valeur, s'il ne s'y associait une même méthode de comptage qui doit être, pour les deux critères de simplicité et de précision, la méthode de numération des H.G.B. par rapport à 1 M. de G.R. Cette même simplicité, et cette même précision, jouent en faveur de l'emploi du M.G.G. de préférence à d'autres colorations plus

complexes, et dans leur réalisation, et dans leur interprétation. Mais, pratiqués dans les mêmes conditions, il ne fait aucun doute que d'autres procédés (MANSON-SCHWARTZ, bleu de LOEFFLER...) puissent donner d'aussi bons résultats. Aussi, le choix de la coloration joue-t-il beaucoup moins du point de vue mise en évidence des H.G.B. typiques, que du point de vue différenciation entre formes typiques et atypiques.

Pour la caractérisation de la H.G.B. type, qui sera numéree seule, à l'exclusion de toutes les autres formes à ponctuation plus ou moins floue, on retrouve encore une fois ces deux critères.

Critère de précision par le choix, en tant que H.G.B., des éléments rencontrés dans le saturnisme, et dans celui-ci seulement, critère de simplicité, car ces éléments sont en outre beaucoup plus caractéristiques et faciles à identifier que les formes atypiques. On a ainsi toute garantie quant à la valeur pratique de la recherche des H.G.B.

Dans ces conditions, l'unicité étant réalisée, la recherche des H.G.B. est incontestablement une recherche primordiale dans le saturnisme. Son importance est aussi bien d'ordre qualitatif, sa présence étant l'estampille de garantie du plomb, que quantitatif, sa numération permettant de grader très finement le risque saturnin.

V. — PATHOGÉNIE DES HÉMATIES A GRANULATIONS BASOPHILES

La nature exacte de ces éléments, dont on vient de décrire la morphologie et les techniques de recherche et de souligner l'importance dans le saturnisme, n'est pas encore définitivement établie, malgré les nombreux travaux qui lui ont été consacrés.

NAEGELI et SCHMIDT pensaient que les granulations basophiles provenaient du noyau des globules rouges. Depuis EHRLICH, on admet qu'elles sont d'origine protoplasmique ; KEY (1924) démontra les relations certaines qui existent entre ces ponctuations et la basophilie diffuse qu'on peut voir dans le cytoplasme des globules rouges : leur composition chimique est identique, leur réaction vis-à-vis des différents colorants et fixateurs est semblable.

De nombreuses discussions eurent lieu pour savoir si cet aspect représente un processus dégénératif (KEY), ou régénératif (NAEGELI).

Les relations entre ces cellules ponctuées et les réticulocytes ont été étudiées dans les intoxications saturnines humaines ou expérimentales. Dans ces dernières, on a constaté qu'au cours d'intoxication sévère, on voit habituellement disparaître, avant la mort des animaux, tous ces éléments anormaux, apparemment par atteinte grave des centres hématopoïétiques.

WHITBY et BRITTON estimaient que les granulations basophiles vues par fixation et les réticulocytes mis en évidence par les colorations vitales, représentent les mêmes substances chromatiques altérées par le plomb. Ce fait ne paraît pas devoir être admis, et d'ailleurs, dans notre recherche personnelle, le taux des réticulocytes était normal chez des malades ayant un pourcentage très élevé de H.G.B.

Les travaux de nombreux auteurs, en particulier de KEY, permettent de conclure que la ponctuation basophile représente une coagulation de la matière basophile située dans l'érythrocyte et non, comme certains l'avaient prétendu, une précipitation du plomb. Les cellules ponctuées semblent être des cellules jeunes et la granulation représente probablement des conglomerats de substance basophile, provoqués par l'action du plomb.

Pour WINTROBE, la membrane cellulaire de certaines hématies serait endommagée par le toxique, et la fixation précipiterait dans ces conditions, la substance basophile des cellules jeunes.

Le mécanisme intime de cette réaction est d'ailleurs discuté : ENGELBRETH-HOLM et BLUM ont obtenu la formation d'érythrocytes ponctués en mettant en suspension les globules rouges d'un lapin sain dans le plasma d'un lapin intoxiqué par le plomb. La même expérience aurait été réalisée sur des globules rouges humains sains mis en suspension dans le plasma de saturnins ayant une plombémie élevée ; mais les mêmes expériences, refaites par différents auteurs, en particulier par PARODI et CATALDI, se sont montrées négatives.

Le lieu de formation de ces cellules a été discuté. Les premiers auteurs, tels KEY, AUB, GRAWITZ, estimaient que la moelle osseuse n'en contenait pas ; mais les recherches ultérieures, celles, en particulier de YOUNG, KLIMA et SEYFRIED et les résultats de travaux personnels, ont prouvé que les H.G.B. apparaissaient d'abord dans la moelle osseuse et que d'ailleurs, habituellement, leur pourcentage était beaucoup plus élevé sur l'étalement du myélogramme que sur les lames de sang périphérique.

Ces cellules paraissent se détruire rapidement dans le système réticulo-endothélial, expliquant leur disparition

rapide dans certains cas : il y a lieu d'ailleurs de signaler qu'expérimentalement, la splénectomie réalisée par MAC FADZEAN et ses collaborateurs donne une importante augmentation des H.G.B. du sang périphérique.

Toutes ces recherches ont été reprises en France ces dernières années par C. ALBAHARY qui a précisé la pathogénie de ces différents éléments.

Il a prouvé leur origine médullaire par l'injection expérimentale de plomb qui montrait leur apparition précoce sur le myélogramme et plus tardivement sur les frottis de sang périphérique.

La substance constitutive de ces punctuations est commune au cytoplasme basophile de toute cellule jeune. Il s'agit d'acide pentose nucléique, comme le prouvent ses propriétés (ne décolore pas la fuschine sulfureuse, prend la pyronine, est digérée par la ribonucléase). La ponctuation basophile apparaît donc comme un résidu anormal de la basophilie diffuse d'une cellule plus jeune.

Il n'est pas certain d'ailleurs que ces pentoses nucléotides ne soient pas intimement unis à d'autres substances qu'on trouve dans différents tissus, siège de grande activité métabolique ; il est vraisemblable qu'existent ces mêmes éléments, tels glutathion, vitamine A ; mais les recherches histochimiques n'ont pas permis jusqu'alors de conclusion nette.

L'origine cytoplasmique de la ponctuation basophile est d'ailleurs confirmée par l'élimination du rôle éventuel des nucléoles dont la composition chimique est très proche ; mais l'étude des nucléoles montre que leur évolution est uniquement intranucléaire.

En somme, l'intoxication saturnine chronique trouble électivement l'érythropoïèse médullaire ; l'atteinte est cytoplasmique et empêche l'utilisation intégrale des protéines acides et des substances immédiatement associées. Il en subsiste une certaine quantité à l'état irréversible dans les hématies ; l'H.G.B. est, par certains côtés, une cellule infantile, en ce sens qu'elle conserve, à l'âge adulte, certains caractères propres aux érythroblastes.

Valeur diagnostique des hématies à granulations basophiles

L'importance donnée à la description des hématies à granulations basophiles et à celle de leurs techniques de mise en évidence et de numération serait exagérée si ces hématies ne constituaient qu'une curiosité cytologique sans intérêt pratique. Or, leur valeur dans le saturnisme est telle, qu'il n'est pas excessif de dire que le diagnostic de l'intoxication saturnine repose sur leur présence et que leur absence doit, a priori, faire douter de la responsabilité du plomb dans la genèse des troubles et faire rechercher une autre étiologie.

L'affirmation de la valeur diagnostique des H.G.B. sous-entend celle de leur spécificité, spécificité absolue si l'on admet qu'on ne les rencontre pas en dehors du saturnisme, spécificité relative si l'on admet que, rencontrées dans d'autres conditions que celles engendrées par le plomb, du moins elles ont dans cette intoxication des caractères qui lui sont propres.

I. — LES H.G.B. EN DEHORS DU SATURNISME

Pour certains auteurs, le plomb n'est pas seul responsable de l'apparition des H.G.B. et on peut les rencontrer dans divers états pathologiques et même, pour certains, dans des conditions physiologiques :

1° Les H.G.B. dans des états pathologiques.

a) Dans les intoxications : de nombreux corps ont été incriminés : mercure, arsenic, aniline, nitro-benzol, sulfure de carbone (CANTAROW et TRUMPER), benzol, mercure, chlorure de potasse (MOLFINO), bismuth, or, mercure (DESOILLE, TARA, VACHER). Le bismuth est le corps le plus fréquemment mis en cause. ECK, BOYE, FONTY signalent des H.G.B. dans le sang périphérique de sujets traités et d'animaux intoxiqués. Rapprochant ces faits des constatations de GRIFFITHS et RACE qui retrouvent des H.G.B. dans le sang de rhumatisants traités par les sels d'or, ils font remarquer que bismuth et or sont des métaux lourds, comme le plomb. Les H.G.B. seraient alors spécifiques non de tel ou tel métal, mais de plusieurs métaux à poids atomique voisin.

b) Dans les maladies : les plus fréquemment mentionnées sont les hémopathies, anémies graves primitives ou secondaires, leucémies (CANTAROW et TRUMPER, LANE, JOHNSTONE, MOLFINO), ictère hémolytique (LAMBRECHTS), affections hépatiques (MACHLE), avitaminoses (MOLFINO), tumeurs, parasitoses (DESOILLE, TARA, VACHER). TARA les retrouve au cours d'une multitude d'affections diverses.

2° Les H.G.B. dans des conditions physiologiques.

Les H.G.B. ont été signalées dans le sang de sujets sains, en bonne santé apparente et par certains auteurs à des taux très élevés. C'est ainsi que pour LANE, 8 % des sujets normaux ont 1.000 à 3.000 H.G.B. pour 1 million, 6 % en ont 1.000 pour 1 million d'après KEHOE. MACHLE en rencontre fréquemment 300 à 700 pour 1 million et parfois leur nombre peut atteindre 7.000 pour 1 million. LAMBRECHTS et ses collaborateurs en trouvent 2.000 pour 1 million. Mais il faut signaler que la plupart de ces chiffres sont obtenus par l'examen sur fond noir, et sont donc sujets à caution : les chiffres trouvés par LAMBRECHTS et ses collaborateurs

tombent de 2.000 pour 1 million à 400 ou 500 pour 1 million quand ils utilisent le fond clair.

D'autres auteurs tiennent les H.G.B. chez le sujet normal pour exceptionnelles (MOLFINO, ALBAHARY), ou ne signalent leur présence qu'à des taux extrêmement minimes (FALCONER).

Ces travaux sur la présence des H.G.B. en dehors du saturnisme, n'auraient de valeur que sous la garantie d'une uniformité des techniques de recherche et d'identification. L'emploi du fond noir, qui de l'aveu même de ses partisans révèle d'autres formes, réticulocytes notamment, l'usurpation du titre de H.G.B. en faveur de formes poussièreuses, permettent de contester ces résultats.

Ils sont en désaccord avec ce que nous avons pu personnellement constater :

— Dans les lames d'anémie grave et de leucémie, associés en général à une polychromatophilie importante existent fréquemment des globules rouges ponctués, mais dont les granulations ne répondent ni par la couleur, ni par la taille, ni par la netteté aux normes de caractérisation des H.G.B.. Il faut signaler d'ailleurs qu'on a décrit des saturnismes retardés dont l'apparition était déclenchée par celle d'une leucémie et que la découverte de H.G.B. typiques dans le sang d'un leucémique, doit faire penser à cette possibilité.

— Dans les intoxications, des lames de sang prélevées chez 5 sujets traités au bismuth, 5 sujets traités aux sels d'or et 5 aux sels de cuivre n'ont montré aucune H.G.B.. Bien que cette recherche n'ait porté que sur un nombre assez restreint de cas, il semblerait surprenant, si vraiment l'apparition de H.G.B. provoquée par ces métaux, était fréquente, qu'aucun des 15 étalements pratiqués, n'en ait montré au moins quelques-unes. Ceci est à rapprocher des recherches de H.G.B. effectuées par ALBAHARY chez des sujets traités par le bismuth et l'or et chez des animaux intoxiqués par ces mêmes corps, recherches qui sont toutes restées négatives.

— La discussion de l'existence de H.G.B. chez des sujets sains, indemnes de toute maladie ou intoxication connue, ne s'appuie pas sur des recherches personnelles de H.G.B. effectuées chez de tels sujets. En effet cette recherche, déjà longue et fatigante chez des sujets exposés, deviendrait vite fastidieuse s'il fallait la réaliser systématiquement chez des sujets non exposés. Mais si leur présence, en dehors du saturnisme, est tellement fréquente, et à des taux tels que ceux cités par certains auteurs, comment se fait-il qu'on ne les rencontre pas plus souvent, et à contre-

temps, en quelque sorte, dans le saturnisme. Les examens hématologiques de dépistage du saturnisme que nous avons pratiqués pendant deux années chez de très nombreux ouvriers exposés au plomb ont toujours fourni des résultats montrant une concordance étroite entre le taux des H.G.B. et l'intensité du risque. En particulier quand ce dernier est faible et que la tolérance est parfaite, les H.G.B. sont absentes ou présentes à des taux extrêmement faibles, alors qu'on devrait parmi de tels sujets, comme chez les sujets normaux et a fortiori chez eux puisque l'exposition au plomb fournit une cause supplémentaire de production de H.G.B., trouver un certain pourcentage de ces H.G.B. sans proportions avec le risque. Or, les H.G.B. apparaissent et augmentent en même temps que l'intensité du risque augmente ou que la résistance du sujet diminue, leur présence et leur évolution étant toujours conditionnées par le toxique, et proportionnées à lui.

Il apparaît donc bien :

— Que les H.G.B. n'existent pas en dehors du saturnisme.

— Que dans le saturnisme, elles n'existent pas dans tous les cas d'exposition au plomb. Elles sont donc étroitement spécifiques non seulement de la présence du plomb, mais encore de l'action plus ou moins nocive de ce toxique sur l'organisme.

— On doit cependant apporter une restriction, commune d'ailleurs à tout symptôme biologique ; il est vraisemblable que l'H.G.B. n'est pas strictement spécifique du saturnisme, bien que nous n'ayons jamais trouvé d'autre étiologie à ce signe ; mais il est certain que les causes d'erreurs sont, en pratique, exceptionnelles.

II. — LES H.G.B. DANS LE SATURNISME

Si la spécificité absolue des H.G.B. est discutée, leur spécificité relative, c'est-à-dire les particularités qu'elles présentent dans le saturnisme, sont pratiquement admises par tous : nulle part on ne les rencontre avec une telle fréquence, ni à des taux aussi élevés. La sensibilité de ce test est telle, qu'elle permet de dépister une intoxication imminente et de confirmer l'étiologie saturnine de troubles cliniques variés : leur précocité et leur fidélité rendent possible une prévention efficace et un diagnostic, c'est-à-dire une

thérapeutique. S'il est exceptionnel de rencontrer des H.G.B. à des taux significatifs, en dehors du saturnisme, il est non moins exceptionnel de n'en pas voir dans le saturnisme, qu'il s'agisse de présaturnisme ou d'intoxications saturnines aiguës ou chroniques. On ne peut leur imputer aucune erreur de diagnostic, et on leur est redevable d'une certitude absolue en cette matière.

Le terme de saturnisme englobe des états très différents, allant de l'exposition au plomb, apparemment inoffensive, à l'intoxication clinique avec entre elles, différents degrés d'imprégnation plus ou moins importants ; le terme d'intoxication doit être, en effet, réservé aux manifestations pathologiques cliniques dues à l'absorption du plomb. Dans chacun de ces états, les H.G.B. ont un comportement particulier.

1° Dans l'Exposition au plomb.

Lors de la mise en contact avec le plomb, les H.G.B. peuvent très bien ne jamais apparaître. Ainsi des sujets travaillant toute leur vie à certains travaux les exposant au plomb, mais ne présentant qu'un risque minime, n'en auront jamais. Mais d'autres sujets effectuant les mêmes travaux dans les mêmes conditions, en auront un certain pourcentage, assez faible en général (ne dépassant pas 1.000 pour 1 million), ce pourcentage n'ayant évidemment aucune signification alarmante, mais traduisant simplement une imprégnation légère. Il semble donc bien que la susceptibilité individuelle joue un rôle dans la présence ou l'absence de H.G.B.

On a fréquemment signalé que l'apparition des H.G.B. lors de la mise en contact avec le plomb, apparition en général précoce, quelques mois et peut-être moins, était en général suivie d'une diminution de ces H.G.B. avec le temps, le risque étant le même, et parfois même d'une disparition complète chez les ouvriers exposés depuis longtemps (DUVOIR, DEROBERT, HADENGUE).

En outre, si un certain taux de H.G.B. persiste dans le sang du sujet, ce taux n'est pas absolument constant et présente certaines variations journalières.

Mais le point important est que, si dans une exposition au plomb, bien supportée et n'entraînant pas de troubles, les H.G.B. peuvent être absentes, ou bien présentes à des taux modérés et légèrement fluctuants, dès que l'imprégnation du sujet devient intense, soit que l'exposition augmente, soit que la résistance du sujet diminue, le taux des H.G.B. augmente brutalement, représentant alors un signe d'alarme

extrêmement sensible et fidèle et devant faire redouter l'apparition de l'intoxication. Cette modification des H.G.B. est non seulement quantitative, mais également qualitative, les ponctuations devenant beaucoup plus grosses et beaucoup plus visibles, ainsi que le fait remarquer LANE.

Si, devant cette menace d'une intoxication imminente représentée par la brusque augmentation des H.G.B. chez des sujets qui n'en avaient jusqu'alors présenté qu'un taux minime, ou par leur brusque apparition chez des sujets qui n'en avaient pas, on soustrait ces sujets au risque saturnin, les H.G.B. diminuent progressivement et retombent à leur taux initial. Si au contraire les sujets sont maintenus au travail dangereux, on atteint presque toujours le stade de l'intoxication saturnine dont les H.G.B. ont été le signe avant-coureur.

2° Dans l'intoxication au plomb.

L'étude de l'intoxication saturnine a été faite expérimentalement chez différents animaux : lapins, cobayes, et par différentes voies d'introduction du toxique : intra-veineuse, digestive, etc... (KEY, DUVOIR, DÉROBERT et HADENGUE, LAMBIN). Les résultats sont les suivants :

- apparition extrêmement précoce des H.G.B. : 24 h. (KEY) et parfois même 3 heures après l'injection intra-veineuse ;

- augmentation rapide du taux des H.G.B. ;

- diminution et même disparition complète peu de temps avant la mort de l'animal.

Chez l'homme, on retrouve cette même précocité d'apparition : 48 heures dans certains cas (cités par CANTAROW et TRUMPER). Pour certains le parallélisme se maintiendrait sur les autres points entre expérimentation animale et clinique humaine, les H.G.B. pouvant disparaître malgré la persistance du contact au plomb (LANE). En fait, comme à ce stade d'intoxication les signes cliniques ont fait ôter le sujet du travail dangereux et établir une thérapeutique, on assiste à la diminution progressive des H.G.B. Cette diminution est en général assez rapide, de l'ordre de 1 ou 2 mois, parfois même de 1 ou 2 semaines. Mais elle peut être beaucoup plus longue, et certains sujets traités et considérés comme cliniquement guéris en présentent encore des taux importants (plus de 2.500 pour 1 million) jusqu'à 1 an après la fin de l'exposition.

Cette étude générale et schématique des conditions d'apparition et d'évolution des H.G.B. dans le saturnisme, est

évidemment loin d'être absolue : de nombreux auteurs ont signalé par exemple que des sujets ayant atteint un taux dangereux de H.G.B. et maintenus au travail au plomb, n'ont jamais présenté de signes d'intoxication. Mais plutôt que d'assumer la responsabilité de maintenir ces ouvriers au travail dans l'espoir que l'intoxication n'apparaîtra pas, il est bien préférable de les évincer du travail dangereux jusqu'à ce que leur taux de H.G.B. soit retombé à la valeur qu'il avait antérieurement (LAMBIN et BASEIL).

Les chiffres qu'on peut fixer comme dangereux sont eux-mêmes sujets à caution, étant donné la susceptibilité individuelle de chaque sujet, les risques plus ou moins élevés du travail au plomb, le temps plus ou moins long passé à ce travail. La diversité des opinions est extrême ; pour s'en convaincre, il suffit de relever les chiffres donnés dans le livre de CANTAROW et TRUMPER et repris par LANE dans l'un de ses articles ; le taux de H.G.B. indiquant un effet toxique du plomb chez les sujets exposés étant de 70 pour 1 million de globules rouges pour SCHÖNFELD, 100 pour SCHMIDT (1919) et FLURY (1934), 200 pour LEHMANN (1919), 300 pour TRAUTMANN (1924), 500 pour NÄGELI (1919), 1.000 pour SELLERS (1921) et BELKNAP (1940), 2.000 pour JOHNSON (1937), 3.000 pour LANE (1931).

En fait, avec la méthode de coloration et de numération qui a été décrite, on peut admettre les chiffres suivants :

- pas d'H.G.B. : aucune imprégnation (catégorie I).
- de 0 à 1.000 H.G.B. pour 1 million : imprégnation légère (catégorie II).
- de 1.000 à 2.500 pour 1 million : imprégnation importante (catégorie III).
- au-dessus de 2.500 pour 1 million : risque important d'intoxication (catégorie IV).

Ces chiffres concordent, à quelques détails près, avec ceux fournis par LAMBIN et qui seront repris dans la question du dépistage du saturnisme. D'autres auteurs fournissent des chiffres voisins, le seuil limite étant de 2.000 pour 1 million pour BELKNAP, de 3.000 pour 1 million pour LANE, ou des chiffres beaucoup plus élevés, l'éviction du travail dangereux étant formelle pour 5.000 pour 1 million selon SCHLOTZ, pour 9.000 pour 1 million selon SEIFERT, ou au contraire plus modérés : 1.000 pour 1 million selon ULRICH.

Dans tous les cas, et ceci est souligné pratiquement par tous les auteurs, ce qui compte est moins le chiffre de H.G.B. que l'augmentation rapide et brutale de ce chiffre chez des sujets qui n'en présentaient antérieurement que peu ou point.

On peut donc conclure que :

— Dans l'exposition au plomb n'entraînant pas de troubles pathologiques, l'apparition de H.G.B. est inconstante (variant avec le sujet, la nature du travail effectué, etc.), et que si ces H.G.B. existent, elles le sont à un pourcentage faible, inférieur en général à 1.000 pour 1 million, ce pourcentage pouvant présenter de légères variations d'un examen à l'autre.

Dans la menace d'intoxication au plomb, l'augmentation brutale et massive des H.G.B. est le test le plus précoce, le plus fidèle, et le plus sensible de l'imminence de cette intoxication, les sujets présentant cette augmentation devant être soumis à une surveillance médicale très stricte, et être soustraits au travail dès que leur taux de H.G.B. atteint le seuil dangereux que l'on peut fixer aux alentours de 2.500 pour 1 million. Les H.G.B. diminuent alors graduellement et le sujet peut reprendre son travail quand elles sont revenues à leur chiffre initial.

— Dans l'intoxication confirmée, les H.G.B. sont pratiquement toujours présentes et à des taux élevés, dans le sang du sujet. Elles diminuent lentement avec l'éviction du travail dangereux et la thérapeutique, et disparaissent complètement dans un délai variable, quelques mois en général, mais parfois beaucoup plus, 1 année environ et beaucoup plus rarement en quelques semaines.

Les caractéristiques des H.G.B. dans les différents états engendrés par l'exposition au plomb, caractéristiques qu'on peut considérer comme spécifiques de ces états, leur confère une valeur diagnostique indiscutable. C'est cette valeur diagnostique qu'il faut envisager dans les différents cas :

III. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DES H.G.B. AU COURS DE L'INTOXICATION SATURNINE

La valeur des H.G.B. dans le diagnostic de l'intoxication saturnine a pu être appréciée grâce aux examens réalisés d'une part, chez des sujets hospitalisés, d'autre part chez des ouvriers venus à la consultation des maladies professionnelles et revus à différents intervalles, après avoir été, ou non, hospitalisés.

Les résultats sont les suivants : sur 85 sujets suspectés d'intoxication saturnine, on a retenu comme diagnostic certain de saturnisme 41 d'entre eux, parmi lesquels 9 sujets

présentaient une colique de plomb, 14 une colique de plomb associée à une anémie, 8 une anémie isolée, 2 une néphrite hypertensive avec anémie, 3 une polynévrite ; les 5 derniers présentant des coliques et des anémies associées à d'autres symptômes : ictères, albuminurie, paralysie radiale, parésie des extenseurs.

On a éliminé le diagnostic d'intoxication saturnine chez 44 sujets, soit que les troubles cliniques présentés aient une autre étiologie que le plomb (26 cas), soit que les signes tant cliniques qu'hématologiques soient plus en faveur d'une imprégnation saturnine plus ou moins intense que d'une intoxication réelle ; la limite entre imprégnation et intoxication est souvent imprécise : dans quelle catégorie, par exemple, doit-on classer un ouvrier présentant les stigmates habituels et accusant des douleurs abdominales dont la réalité est impossible à prouver.

L'anémie saturnine isolée et les cas qui s'y rapportent seront envisagés dans un chapitre spécial.

1. *Valeur diagnostique des H.G.B. au cours de la colique de plomb.* — Par sa séméiologie, la colique de plomb peut simuler de nombreuses affections et la présence de H.G.B. est indispensable pour pouvoir affirmer l'étiologie saturnine des troubles présentés. Dans la plupart des cas, le taux des H.G.B. est important, supérieur à 1.000 pour 1 million, beaucoup plus rarement, il est de l'ordre de 200 à 500 H.G.B. pour 1 million. On peut donc dire que la présence des H.G.B. est constante au cours de la colique de plomb et que leur absence doit, a priori, faire rejeter l'origine saturnine des troubles. Les taux de ces H.G.B. sont très variables, le chiffre maximum ayant été de 18.000 pour 1 million, la majorité se situant entre 3.000 et 5.000 pour 1 million. Ces H.G.B. diminuent progressivement après la colique de plomb, et disparaissent en général en 1 à 2 mois. Dans deux cas, et ce sont ceux ayant présenté les chiffres les plus bas, la disparition a été rapide, en 15 jours. Dans d'autres cas, au contraire, les H.G.B. ont persisté très longtemps (5.500 pour 1 million au cours de la colique de plomb, 2.500 pour 1 million 7 mois après, alors que le travail n'avait pas été repris, l'élimination de porphyrines urinaires s'étant prolongée corrélativement à un taux intense pendant très longtemps).

Dans les cas où l'on a rejeté le diagnostic de saturnisme, une étiologie extra-saturnine ayant été souvent découverte ultérieurement (douleurs hépatiques ou pancréatiques, crises d'appendicite, etc...) les syndromes digestifs, plus ou moins atypique qui pouvaient faire suspecter la colique de plomb ne s'accompagnaient jamais de H.G.B.

Enfin, dans les cas considérés comme significatifs plus d'une imprégnation importante que d'une intoxication réelle, le taux des H.G.B. était modéré (inférieur à 1.000 pour 1 million).

2. *Valeur diagnostique des H.G.B. au cours des autres manifestations.* — Dans tous les cas d'intoxication saturnine observée en phase aiguë et non au stade séquellaire, après abandon du travail dangereux, on trouvait des H.G.B., en nombre important dans les cas d'anémie isolée, en nombre plus modéré dans les cas de polynévrite et de néphrite hypertensive. La présence des H.G.B. associée à des antécédents de coliques de plomb, permettait d'affirmer la responsabilité de ce métal.

Par contre, les H.G.B. sont habituellement absentes chez les sujets présentant des accidents chroniques, et n'étant plus en contact avec le plomb. Ces éléments sont en effet le témoin d'une exposition récente à ce toxique et disparaissent dans les mois suivant la fin de l'exposition, au maximum en un an.

L'exception à cette règle est constituée par les cas de saturnisme retardé, apparaissant parfois plusieurs années après cessation du travail dangereux, à la suite de la mobilisation secondaire du plomb resté fixé sur l'organisme ; on trouve alors des H.G.B. en proportion parfois élevée.

En vue de préciser un diagnostic étiologique, des essais de libération du plomb par l'ingestion de bicarbonate ou l'injection de B.A.L., ont été réalisés chez quelques sujets ; ces essais personnels se sont révélés négatifs.

On peut donc conclure que la valeur diagnostique des H.G.B. au cours de l'intoxication saturnine est considérable. Leur association avec une anémie ou avec un myélogramme de type saturnin, confirme leur importance, surtout quand elles sont en nombre modéré. Mais même dans ce cas, elles gardent leur valeur, qui est d'ordre essentiellement qualitatif : les sujets qui n'en présentaient qu'un taux modéré n'en avaient peut-être point avant leur intoxication, et l'absence, dans la plupart des cas, d'examen antérieurs, ne permet pas de fixer un taux quantitatif significatif de l'intoxication saturnine.

En fait, on peut considérer qu'un sujet soumis au risque saturnin, présentant des signes cliniques pouvant être imputés au plomb et dans le sang duquel on trouve des H.G.B., fait bien une intoxication saturnine. Dans certains cas même, les H.G.B., non seulement confirment une intoxication supposée, mais révèlent à elles seules une étiologie saturnine insoupçonnée (saturnisme hydrique en particulier).

IV. — VALEUR DIAGNOSTIQUE DES H.G.B. DANS LE DÉPISTAGE DU SATURNISME

Une étude des publications sur ce sujet, consacrée avant tout à un travail très précis effectué par le Professeur LAMBIN, précédera l'exposé de nos enquêtes personnelles.

A) Etude bibliographique.

La valeur diagnostique des H.G.B. dans le dépistage du saturnisme, est mise en doute par ceux qui les considèrent comme un test inconstant (DESOILLE, TARA, VACHER), temporaire, (DUVOIR et DEROBERT dans une étude expérimentale du saturnisme), sans relation avec le type ou la durée du travail (FULLERTON). Ces auteurs leur préfèrent d'autres tests, dosage des porphyrines, du plomb sanguin ou urinaire, dont la valeur leur semble beaucoup plus grande. Par contre, cette valeur des H.G.B. est admise par ceux qui les considèrent comme spécifiques du saturnisme et constituant un indicatif extrêmement sensible de l'importance du risque saturnin (HADENGUE et COLLIN, ALBAHARY, etc...).

A ce sujet, une expérience de prévention du saturnisme, portant sur un nombre élevé d'ouvriers et poursuivie pendant plusieurs années doit être longuement détaillée étant donné la preuve indiscutable qu'elle fournit de la valeur des H.G.B. pour la surveillance des sujets exposés au plomb. Cette expérience de prévention est celle qui a été réalisée par LAMBIN et BASEIL, de 1942 à 1949, dans une fabrique belge d'accumulateurs.

Dans cette fabrique, l'inégalité du risque est appréciée à l'aide des H.G.B.. Celles-ci sont recherchées sur des lames colorées au Manson-Schwarz (mais les résultats sont superposables à ceux fournis par le May-Grünwald-Giemsa) et numérées par rapport à un million de globules rouges. Ces numérations sont classées en cinq catégories :

- Catégorie 1 : pas d'hématies granuleuses.
- » 2 : de 125 à 500 H.G.B./1 million.
- » 3 : de 625 à 1250 H.G.B./1 million.
- » 4 : de 1375 à 2500 H.G.B./1 million.
- » 5 : plus de 2500 H.G.B./1 million.

La salubrité de chaque atelier fut appréciée en fonction de la proportion dans laquelle ces différentes catégories sont retrouvées chez les ouvriers de l'atelier :

— Elle était considérée comme excellente s'il n'y figurait que la catégorie 1 et 2 et un faible pourcentage de la catégorie 3. Le risque était alors pratiquement nul, et la surveillance hématologique pouvait être faite à intervalles éloignés.

— La salubrité était satisfaisante si étaient présentes les catégories 1, 2 et 3 et un faible pourcentage de la catégorie 4. La surveillance hématologique devait se faire à raison d'un examen tous les trois mois.

— Enfin, furent considérés comme insalubres, les ateliers qui ne renfermaient presque exclusivement que les catégories 4 et 5. Dans ces ateliers, les examens hématologiques devaient être répétés chaque mois.

Les chiffres trouvés dans les différents ateliers rendent particulièrement sensible l'inégalité du risque saturnin selon l'atelier considéré :

— *Chargement* : nombre d'analyses : 333.

Cat. 1 : 69,96 % ; cat. 2 : 28,52 % ; cat. 3 : 1,50 % ;
cat. 4 : 0 ; cat. 5 : 0.

— *Coulée* : nombre d'analyses : 1978.

Cat. 1 : 50,5 % ; cat. 2 : 44,53 % ; cat. 3 : 3,74 % ;
cat. 4 : 0,91 % ; cat. 5 : 0,30 %.

— *Tartinage* : nombre d'analyses : 1321.

Cat. 1 : 16,72 % ; cat. 2 : 36,26 % ; cat. 3 : 26,49 % ;
cat. 4 : 14,45 % ; cat. 5 : 6,04 %.

— *Montage* : nombre d'analyses : 2322

Cat. 1 : 16,4 % ; cat. 2 : 35,61 % ; cat. 3 : 22,39 % ;
cat. 4 : 17,78 % ; cat. 5 : 7,77 %.

— *Métallurgie et démontage* : nombre d'analyses : 1022.

Cat. 1 : 14,77 % ; cat. 2 : 32,58 % ; cat. 3 : 24,65 % ;
cat. 4 : 16,14 % ; cat. 5 : 11,83 %.

Les chiffres obtenus dans cette usine ont amené LAMBIN à fixer le seuil limite d'intoxication au taux de 2.500 H.G.B. pour 1 million de G.R., étant donné que tous les sujets ayant présenté des signes d'intoxication, avaient atteint préalablement un taux de H.G.B. égal ou supérieur à 3.000 pour 1 million. En fixant le seuil limite à une valeur inférieure à ce chiffre et en ôtant le sujet du travail dange-

reux dès qu'il présente un taux de 2.500 H.G.B. pour 1 million, on doit éviter l'intoxication clinique : c'est, en effet, ce qui s'est produit au cours des 9 années où cette règle d'élimination immédiate dès atteinte du seuil dangereux a été appliquée, mais avec souplesse et en tenant compte notamment des hasards de la numération, l'éviction du travail au plomb étant formelle s'il y a persistance du taux limite à un mois d'intervalle. La remise au travail dangereux des sujets exclus momentanément de ce travail était autorisée quand le chiffre de H.G.B. était redevenu inférieur à 2.500 pour 1 million, ce temps de normalisation ne dépassant jamais trois mois.

Cette étude est particulièrement intéressante en ce qu'elle prouve combien la recherche des H.G.B. est un procédé sensible et précis :

— D'une part, pour apprécier le risque saturnin collectif et sa répartition dans une usine en fonction de la nature du travail (les variations considérables de degrés de ce risque dans les différents ateliers étant particulièrement frappantes), ce qui permet de proportionner exactement le rythme de la surveillance hématologique à la gravité de ce risque.

— D'autre part, pour surveiller individuellement chaque ouvrier exposé, l'éviction temporaire étant considérée comme impérative dès que le chiffre de H.G.B. atteint le taux de 2.500 pour 1 million.

Ainsi la recherche des H.G.B. suffit pour réaliser une prévention excellente qui élimine tout risque d'intoxication.

B) Enquêtes personnelles.

Appliquant la méthode de surveillance de LAMBIN et BASEIL à différentes enquêtes, nos recherches ont eu pour but, non la surveillance suivie de mêmes sujets par des examens répétés, comme celle rapportée par ces auteurs, mais l'appréciation par un examen unique, réalisé chez un certain nombre d'ouvriers d'une même usine, de l'intensité du risque saturnin présent dans cette entreprise. En somme, chaque enquête fournissait une sorte d'« instantané » du degré du risque saturnin existant dans l'entreprise considérée au moment de l'enquête.

Au point de vue technique, les règles édictées par LAMBIN ont été modifiées de la façon suivante :

— D'une part la recherche des H.G.B. a été effectuée sur des lames colorées au May-Grünwald-Giemsa et non au Manson-Schwarz pour les raisons qui ont déjà été expo-

sées ; les chiffres obtenus par cette méthode ont concordé exactement avec ceux fournis par LAMBIN et BASEL.

— D'autre part, le classement des résultats a été établi selon les quatre catégories, définies précédemment :

Catégorie I. : pas de H.G.B.

» II. : de 100 à 1.000 H.G.B./1 million de G.R.

» III. : de 1.000 à 2.500 H.G.B./1 million de G.R.

» IV. : plus de 2.500 H.G.B./1 million de G.R.

Le résultat de ces enquêtes a été classé dans l'ordre croissant du risque, apprécié à l'aide des H.G.B., du chiffre de globules rouges associé et, quand il a été possible de le réaliser, du dosage des coproporphyrines urinaires ; l'intérêt de ce dernier examen sera envisagé au cours du chapitre réservé à la valeur relative des différents tests utilisés pour le dépistage du saturnisme.

1. DANS UNE ACIÉRIE (ATELIERS DE TRÉFILIERIE).

Chez 30 sujets exposés au plomb à des titres divers (tréfileurs, mouleurs, tourneurs, étireurs, plombiers, etc...), les catégories des H.G.B. étaient réparties ainsi :

Catégorie I. : 26 sujets, (soit 87 %).

» II. : 4 » , (soit 13 %).

» III. : 0 »

» IV. : 0 »

Parallèlement, on ne trouva aucun chiffre anormal de globules rouges ou d'hémoglobine et la moyenne des chiffres de coproporphyrinurie était de 50 gammas par sujet, soit un chiffre considéré comme normal.

La conclusion évidente de cette enquête est que le risque saturnin est pratiquement nul dans cette aciérie ; le mérite en revient à l'efficacité remarquable de la prévention mise en œuvre.

2. DANS UNE IMPRIMERIE DE JOURNAL.

27 ouvriers ont été examinés (linotypistes, typographes, clichés, etc...), se groupant au point de vue des chiffres de H.G.B. en :

Catégorie I. : 19 sujets (soit 70 %).

» II. : 7 » (soit 26 %).

» III. : 1 » (soit 4 %).

» IV. : 0 »

Aucun résultat anormal au point de vue G.R. et Hb.

Ces chiffres font conclure à un risque saturnin très faible et concordent avec l'opinion générale touchant à la bénignité de ce risque dans l'imprimerie (enquête de DUVOIR, DEROBERT et HADENGUE entre autres), bénignité confirmée par les professions des sujets intoxiqués, hospitalisés ou consultants, parmi lesquels on ne rencontre aucun ouvrier travaillant dans une imprimerie.

3. DANS UNE FABRIQUE DE CÂBLES.

L'enquête porte sur 47 ouvriers travaillant tous aux presses à plomb et répartis en trois ateliers. Le groupage des catégories est :

Catégorie	I.	:	32	sujets	(soit 68 %).
»	II.	:	9	»	(soit 19,5 %).
»	III.	:	6	»	(soit 12,5 %).
»	IV.	:	0	»	

Trois sujets présentaient un chiffre de G.R. inférieur à 4.000.000, parmi lesquels deux sujets de la catégorie II, ayant respectivement, l'un 3.950.000 G.R., l'autre 3.820.000, et un sujet de la catégorie III ayant 3.870.000 G.R.

La répartition de ces catégories était à peu près équivalente dans deux des ateliers ; dans le troisième le risque était plus faible, puisque la majorité des ouvriers appartenait à la catégorie I.

De toutes façons, le risque saturnin existant dans cette fabrique de câbles, s'il est réel, peut cependant être considéré comme modéré étant donné le faible pourcentage des sujets de la catégorie III et l'absence complète des sujets de la catégorie IV.

On doit signaler que les quatre ouvriers ayant le plus haut pourcentage d'H.G.B. étaient de grands alcooliques, d'après les indications fournies par le médecin du travail. Cette constatation peut s'expliquer de deux manières : ou bien ces ouvriers, par suite du retentissement de l'éthylisme sur leur psychisme, ne prenaient pas les précautions habituelles et absorbaient une quantité plus élevée de plomb que leur camarades, ou bien il existait chez eux une diminution de la résistance générale facilitant l'intoxication saturnine.

En effet, l'intérêt de la recherche des H.G.B. dans le dépistage du saturnisme est d'utiliser une réaction biologique qui paraît dépendre à la fois de l'agresseur métallique et de la résistance du terrain.

Quoi qu'il en soit, les alcooliques doivent être, autant que possible, éliminés des ateliers où il existe un risque d'intoxication saturnine.

4 DANS UNE FABRIQUE DE CUVES DE PLOMB.

Les 27 ouvriers intéressés par l'enquête, presque tous plombiers industriels, se rangeaient en :

Catégorie	I.	:	12	sujets	(soit 44,5 %).
»	II.	:	9	»	(soit 33,5 %).
»	III.	:	4	»	(soit 14,5 %).
»	IV.	:	2	»	(soit 7,5 %).

Cinq sujets présentaient un chiffre de G.R. inférieur à 4.000.000, dont :

	G.R.	Hb	V.G.	H.G.B./l M.
2 sujets cat. II. :	3.900	75 %	0,96	800
	3.800	70 %	0,92	200
2 sujets cat. III. :	3.800	70 %	0,92	1.900
	3.600	65 %	0,90	1.400
1 sujet cat. IV. :	3.800	68 %	0,89	3.400

Il faut noter la constance d'une valeur globulaire inférieure à 1, mais n'atteignant jamais des valeurs franchement hypochromes.

Les 4 catégories étant présentes et le nombre de sujets de la catégorie I étant très inférieur à celui des sujets des autres catégories, on peut considérer que le risque de saturnisme dans cette usine est important, et exige une surveillance hématologique assez poussée.

5. DANS UNE FABRIQUE D'ACCUMULATEURS.

Il s'agit d'une petite entreprise, où seuls 5 ouvriers ont été examinés (un peintre au minium de plomb, un fondeur de plomb, trois monteurs d'accus). Malgré ce très petit nombre d'examens, les chiffres trouvés sont significatifs :

Catégorie	I.	:	1	sujet	(20 %).
»	II.	:	0	»	
»	III.	:	3	»	(60 %).
»	IV.	:	1	»	(20 %).

Si les chiffres de G.R. étaient supérieurs à 4.000.000 chez ces 5 sujets, par contre, les taux de Hb étaient bas, particulièrement chez deux d'entre eux.

	G.R.	Hb	V.G.	H.G.B./1 M.
<i>Catégorie I :</i>				
minium de plomb	4.600	96 %	1,04	0
<i>Catégorie III :</i>				
fondeur	4.000	68 %	0,85	1.900
monteur	4.700	89 %	0,94	2.000
monteur	4.200	80 %	0,95	2.200
<i>Catégorie IV :</i>				
monteur	4.200	70 %	0,83	7.000

Ceci semble bien prouver que dans un cas où le taux de H.G.B., extrêmement élevé, signe une exposition très importante au risque, le taux d'hémoglobine réagit déjà à cette exposition alors que le chiffre de G.R. reste encore pratiquement normal.

Cette enquête, pour faible que soit le nombre de sujets examinés, s'accorde avec les enquêtes plus importantes menées dans des usines d'accumulateurs et qui soulignent toutes l'importance du risque saturnin dans ces usines (enquêtes de DESOILLE, TARA et VACHER ; HADENGUE et COLLIN ; GAULTIER).

6. DANS UNE FONDERIE DE PLOMB.

Cette enquête porte sur 60 ouvriers, parmi lesquels 43 Nord-Africains, et les résultats sont si spectaculaires qu'ils méritent d'être rapportés en détail.

Globalement, la proportion dans laquelle figurent les différentes catégories est :

Catégorie	I.	15	sujets (25 %).
»	II.	23	» (38,3 %).
»	III.	18	» (30 %).
»	IV.	4	» (6,7 %).

Au point de vue des chiffres de G.R. et d'Hb, la répartition est la suivante :

- G.R. : plus de 4.000.000 chez 51 sujets.
entre 4 et 3.000.000 chez 8 sujets.
moins de 3.000.000 chez un sujet.
- Hb : entre 100 et 80 % chez 42 sujets.
entre 80 et 60 % chez 16 sujets.
inférieure à 60 % chez 2 sujets.

Là encore, la chute de Hb l'emporte sur la diminution des G.R. et se montre donc un signe plus précoce de grosse imprégnation.

- V.G. : supérieure à 0,9 chez 44 sujets.
entre 0,9 et 0,8 chez 15 sujets.
entre 0,8 et 0,7 chez 1 sujet.

On peut établir la proportion des catégories de H.G.B. en fonction du nombre des globules rouges d'une part, du taux d'hémoglobine d'autre part :

En fonction numération G.R. :

- + de 4 M. : 14 I. (28 %) ; 20 II. (39 %) ; 15 III. (29 %) ;
2 IV. (4 %).
- de 4 à 3 M. : 1 I. (13 %) ; 3 II. (37 %) ; 3 III. (37 %) ;
1 IV. (13 %).
- de 3 M. : 1 IV.

En fonction Hb :

- + de 80 % : 14 I. (33 %) ; 16 II. (38 %) ; 11 III. (26 %) ;
1 IV. (3 %).
- entre 80 et 60 % : 1 I. (5 %) ; 7 II. (45 %) ; 6 III. (40 %) ;
2 IV. (10 %).
- de 60 % : 1 III. ; 1 IV.

Le tableau ci-après résume les proportions des résultats des numérations de G.R. et des taux d'Hb. en fonction de chaque catégorie de H.G.B.

Catégorie I. : 15 sujets.

- 1 avait un chiffre de G.R. inf. à 4 M. (6 %).
- 1 avait une Hb inf. à 80 % (6 %).

Catégorie II : 23 sujets.

- 3 avaient un chiffre de G.R. inf. à 4 M. (13 %).
- 7 avaient une Hb inf. à 80 % (30 %).

Catégorie III : 18 sujets.

- 3 avaient un chiffre de G.R. inf. à 4 M. (17 %).
- 6 avaient une Hb inf. à 80 % (33 %).
- 1 avait une Hb inf. à 60 % (5 %).

Catégorie IV. : 4 sujets.

- 1 avait un chiffre de G.R. inf. à 4 M. (25 %).
- 1 avait un chiffre de G.R. inf. à 4 M. (25 %).
- 2 avaient une Hb inf. à 80 % (50 %).
- 1 avait une Hb inf. à 60 % (25 %).

Enfin, le chiffre moyen des dosages de coproporphyrinuries était de 300 gammas par sujet.

L'étude de ces résultats en fonction du travail donné les indications suivantes :

— Equipes travaillant aux fours de fusion du plomb :
30 sujets : 7 cat. I. ; 11 cat. II. ; 10 cat. III. ; 2 cat. IV.

— Sujets occupés à la manutention des produits :
11 sujets : 3 cat. I. ; 3 cat. II. ; 2 cat. III. ; 3 cat. IV.

— Autres travailleurs (entretien, chefs d'équipes, etc...) :
17 sujets : 5 cat. I. ; 6 cat. II. ; 6 cat. III. ; 0 cat. IV.

La comparaison, dans ces trois groupes, des pourcentages de sujets classés dans les catégories III et IV montre que le travail le plus dangereux est celui de la manutention (45 %), puis les équipes au four (40 %), enfin les autres travailleurs (35 %) ; les différences sont d'ailleurs minimes et dans cet atelier tous les ouvriers sont exposés de façon analogue, fait important à connaître dans la mise en œuvre de la prévention ; cette particularité rend d'ailleurs, sur le plan pratique, les mutations difficiles.

Le rôle de l'ancienneté dans l'apparition des H.G.B. fait apparaître les éléments suivants :

— Sujets embauchés depuis moins de 2 mois :
7 ouvriers : 4 cat. I. ; 3 cat. II. ; 0 cat. III et IV.

— Sujets embauchés depuis 2 à 5 mois :
12 ouvriers : 3 cat. I. ; 5 cat. II. ; 3 cat. III. ; 1 cat. IV.

— Sujets embauchés depuis 5 à 12 mois :
9 ouvriers : 1 cat. I. ; 3 cat. II. ; 4 cat. III. ; 1 cat. IV.

— Sujets embauchés depuis 1 à 4 ans :
16 ouvriers : 3 cat. I. ; 5 cat. II. ; 5 cat. III. ; 3 cat. IV.

— Sujets embauchés depuis plus de 4 ans :
14 ouvriers : 4 cat. I. ; 5 cat. II. ; 5 cat. III. ; 0 cat. IV.

Le pourcentage des catégories III et IV, dans ces différents groupes, était donc de : 0, 33 %, 55 %, 50 %, 35 %.

Il semble donc que l'imprégnation saturnine mette quelques mois avant d'être réalisée ; la main-d'œuvre était mobile dans cette usine et c'est chez les ouvriers relativement anciens qu'on trouvait le maximum de H.G.B.

De tels chiffres sont suffisamment éloquentes pour se passer de commentaires. Il est évident qu'il existe dans cette fonderie, un risque extrêmement élevé, et que, parmi les

ouvriers qui y travaillent, un bon nombre sont en équilibre extrêmement précaire sur la ligne séparant l'imprégnation saturnine intense de l'intoxication saturnine clinique. Ces résultats imposent une étude de la possibilité de mise en œuvre d'une prévention technique en même temps qu'une surveillance médicale, et spécialement hématologique, particulièrement rigoureuse.

V. — VALEUR COMPARÉE DES H.G.B. ET D'AUTRES TESTS

La recherche des H.G.B. n'est pas le seul indicatif de l'action du plomb sur l'organisme que puisse fournir l'examen hématologique. Celui-ci comprend en général une numération des G.R. et des G.B. et un taux de Hb d'une part, un établissement de la formule leucocytaire d'autre part.

1. *En ce qui concerne les chiffres de G.R. et de Hb* dont on tire le chiffre de la valeur globulaire, les avis sont partagés quant à leur intérêt dans le dépistage du saturnisme.

Deux enquêtes rapportées dans le livre de CANTAROW et TRUMPER fournissent des résultats opposés en concluant, l'une à la fréquence (MAYERS en 1926), l'autre à la rareté (SHIE en 1924) de l'anémie chez les sujets exposés au plomb mais ne présentant pas de manifestations cliniques. DESOILLE, TARA et VACHER tirent d'une étude statistique d'examens pratiqués dans une imprimerie (risque minime) et dans une usine d'accumulateurs (risque plus important) la conclusion que la numération des G.R. a une valeur supérieure à la recherche des H.G.B. pour le dépistage du saturnisme ; cet avis est partagé par GILLON. Reprenant les statistiques de DESOILLE et ses collaborateurs en y adjoignant ses enquêtes personnelles, ALBAHARY s'élève contre cette opinion : pour lui, la recherche des H.G.B. (ou H.P. = hématies ponctuées) est beaucoup plus importante que celle des chiffres de G.R. ou de Hb, une baisse importante des G.R. étant pour lui un signe de saturnisme confirmé et non de pré-saturnisme. Il insiste sur la spécificité des H.G.B. qu'il n'a jamais rencontrées à un taux supérieur à 1 ou 2 %, en dehors du saturnisme. Cette opinion est partagée par GAULTIER qui considère la numération des G.R. comme un examen accessoire dans le dépistage du saturnisme : HADENGUE et COLIN ont la même

opinion qui s'appuie, comme pour GAULTIER, sur une enquête dans une usine d'accumulateurs. Si ces auteurs insistent sur la plus grande valeur des H.G.B. dans la surveillance des sujets exposés au plomb, ils ne nient pas l'utilité de la numération des G.R. mais il leur semble que cette numération pourrait être faite à des intervalles assez espacés, et que, par contre, il y aurait tout intérêt à intensifier le rythme de la recherche des H.G.B. L'enquête sur le saturnisme, menée par DUVOIR, FABRE et leurs collaborateurs, est également en faveur de la priorité des H.G.B. sur les autres tests de dépistage hématologique, avec la restriction que comporte l'instabilité du taux de ces H.G.B. qui oblige à répéter fréquemment ces examens.

Dans ces enquêtes, la question du taux d'hémoglobine est laissée de côté par rapport à celle du chiffre des globules rouges. LANE, dans ses articles sur le saturnisme, attache une grande importance à ce taux pour sa prévention et ceci semble justifié : une diminution du taux de Hb accompagne toujours, quand elle ne la précède pas, la diminution des G.R. et cette recherche a, au point de vue pratique, l'avantage d'être beaucoup plus rapide et beaucoup plus précise que celle du chiffre des G.R. En effet, un coup d'œil suffit pour obtenir ce taux à l'aide de l'hémoglobinomètre de ZEISS-IKON avec une grande fidélité, alors que tous ceux qui ont l'habitude des numérations savent combien la marge d'erreurs peut être grande (malgré toutes les précautions prises dans le prélèvement, l'agitation des pipettes, le dépôt de la goutte sous la cellule de Thomas, etc.), une marge d'erreur de 300.000 G.R., en plus, ou en moins, étant considérée comme normale et pratiquement inévitable.

Si la valeur globulaire semble n'avoir qu'une importance assez relative, étant comprise en général entre 1 et 0,9, mais ne dépassant pratiquement jamais 1, au contraire de l'opinion émise par ALBAHARY selon lequel cette V.G. peut avoir n'importe quelle valeur, entre 0,85 et 1,05, par contre, le taux de Hb a une grande importance, et dans l'ordre de valeur des tests fournis par l'examen hématologique, il vient au second rang, après les H.G.B. mais avant la numération des G.R. tant du point de vue facilité et précision de cette recherche, que du point de vue de sa sensibilité.

2. *Globules blancs et plaquettes* : Bien que la littérature fasse mention tantôt d'une leucocytose, tantôt d'une leucopénie (citée dans CANTAROW et TRUMPER) les chiffres de G.B. ne présentent rien de caractéristique, pouvant occuper chez les sujets exposés au plomb comme chez tout autre sujet, n'importe quel point de la gamme physiologique extrêmement étendue, allant de 5.000 à 10.000 G.B. par mmc. Si

l'on veut rendre l'examen hématologique plus rapide, en simplifiant les recherches, il semble qu'il y ait tout intérêt à le faire au détriment de la recherche de ce nombre de G.B. qui n'a absolument aucun intérêt de spécificité dans le dépistage du saturnisme.

On peut dire à peu près la même chose de la valeur de l'établissement de la formule leucocytaire. VIGLIANI attache à une éosinophilie un rôle important dans le diagnostic précoce du saturnisme. Ce rôle n'a pas été retrouvé, des chiffres de 5 à 8 % d'éosinophiles se voyant aussi fréquemment chez les sujets exposés aux solvants que chez ceux exposés au plomb. Il en est de même en ce qui concerne la monocytose (LENZI) où l'augmentation des grands lymphocytes et des monocytes, par rapport aux petits lymphocytes (SHIELS). L'examen des plaquettes ne joue aucun rôle dans le dépistage du saturnisme.

En ce qui concerne la série blanche, il faut spécifier ici, pour ne plus avoir à y revenir, que si les modifications de cette série blanche n'ont aucune valeur pour la surveillance des sujets exposés au plomb, elles n'en ont pas davantage chez les sujets intoxiqués cliniquement. Qu'il s'agisse de consultants ou d'hospitalisés, aucune caractéristique dans le nombre global ou le pourcentage sur lame des leucocytes n'a pu être observée à une fréquence suffisante pour leur faire jouer un rôle dans l'hématologie du saturnisme, où seule intervient la série rouge.

L'intérêt de la lame de sang réside donc, d'abord et avant tout, dans la recherche des H.G.B. (pratiquée comme il a été dit auparavant), et ensuite dans la recherche d'une réaction plastique de la série rouge : anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, signalée par DESOILLE et ses collaborateurs, dont la constance en association avec l'anémie est soulignée par ALBAHARY, mais dont l'importance dans le dépistage du saturnisme vient évidemment après celle de cette anémie et bien plus encore après le pourcentage des H.G.B. et celui de Hb.

Donc, parmi les tests de dépistage du saturnisme, fournis par l'examen hématologique de sujets exposés au plomb, la priorité revient sans contestations aux H.G.B., puis au taux d'hémoglobine et au chiffre de globules rouges, le premier de ces chiffres pouvant avantageusement remplacer le second pour le dépistage, étant donné que l'anémie saturnine n'est jamais hyperchrome. Par rapport à ces trois examens, les chiffres qualitatifs et quantitatifs de globules blancs n'ont aucun intérêt, non plus que l'examen des plaquettes.

On pourrait rattacher à cette valeur comparée des différents tests hématologiques, la valeur du myélogramme.

Celui-ci fait l'objet d'un chapitre spécial où son importance pour le diagnostic du saturnisme clinique est longuement soulignée. Par contre, il n'a évidemment aucun rôle à jouer dans le dépistage. A la rigueur, on pourrait concevoir son utilité pour confirmer la nécessité d'un changement de poste définitif, étant donné l'importance de ce changement pour l'ouvrier. Mais il est exceptionnel qu'une telle décision s'impose autrement que temporairement chez un sujet ne présentant aucune manifestation clinique, mais seulement des stigmates importants d'imprégnation.

A côté de ces tests d'ordre hématologique, il faut signaler des tests d'ordre toxicologique (dosage du plomb dans le sang ou dans l'urine) ou d'ordre chimique (dosage de l'urée sanguine, de l'indoxyl urinaire, des coproporphyrines urinaires) qui ont été proposés comme indices du risque dans la prévention du saturnisme. Quoique débordant du sujet traité, il est indispensable d'en dire quelques mots afin de pouvoir comparer leur valeur et leur utilité dans le dépistage pratique du saturnisme avec celles des examens hématologiques.

3. *Dosage du plomb dans le sang et dans l'urine :* Pour BERG, la plomburie constitue le test le plus sensible d'absorption du plomb et LANE donne la première place ex æquo à la plomburie et à la recherche des H.G.B.

De nombreux auteurs ont comparé entre eux les résultats fournis par la plombémie ou la plomburie d'une part, la coproporphyrinurie d'autre part, les H.G.B. enfin (ALBAHARY, BERG, SEIFERT...) ; pour MALOOF, BAVEY et BOYEN, il existe une concordance entre ces trois tests ; pour ALBAHARY, DEROBERT et HADENGUE, s'il existe un parallélisme entre H.G.B. et porphyrines, par contre, il n'y en a pas entre l'un ou l'autre de ces tests et la plombémie.

Les difficultés du dosage toxicologique du plomb ne nous ont pas permis d'effectuer des recherches étendues chez nos malades.

Mais le Professeur SIMONIN nous a obligeamment transmis une enquête réalisée par le Docteur John LAUER de Pittsburg ; les résultats qui nous ont été fournis comprennent uniquement le taux des H.G.B. apprécié par rapport à 1 million de G.R., le chiffre du plomb urinaire (en milligrammes par litre), et le taux de plomb sanguin (milligrammes par litre), cette dernière recherche étant effectuée par deux procédés : spectrométrie et dithizone : (à noter que les résultats obtenus par ces deux méthodes sont pratiquement identiques, les chiffres du dosage spectrographique sont rapportés ci-dessous).

Les seuils d'intoxication admis étaient de 160 H.G.B. pour 1 million, 0,14 mg de plomb par litre d'urine, 0,8 mg de plomb par litre de sang. Aucun renseignement professionnel ou clinique n'est donné sur les sujets ainsi examinés. Mais il a paru intéressant d'apporter ces chiffres dans cette thèse et d'apprécier ainsi la concordance entre examens hématologiques et toxicologiques.

Les numérations d'H.G.B. ont été divisées suivant les quatre catégories définies précédemment. Les dosages du plomb urinaire ont été, de façon peut-être arbitraire, classés en cinq groupes :

— Taux inférieur à 0,14 mg/l, représentant un chiffre normal.

— Taux compris entre 0,14 et 0,20 mg/l, résultats sub-normaux.

— Puis valeurs pathologiques : 0,20 à 0,50 mg/l ; 0,50 à 1 mg/l ; plus d'1 mg/l.

La valeur des H.G.B. en fonction du taux du plomb urinaire exprimée en milligrammes/litre, donne les résultats suivants :

de 0,14 mg (19 sujets) :

8 cat. I. ; 5 cat. II. ; 4 cat. III. ; 2 cat. IV.

de 0,14 à 0,20 mg (8 sujets) :

2 cat. I. ; 4 cat. II. ; 1 cat. III. ; 1 cat. IV.

de 0,20 à 0,50 mg (28 sujets) :

2 cat. I. ; 7 cat. II. ; 8 cat. III. ; 11 cat. IV.

de 0,50 à 1 mg (7 sujets) :

2. cat II. ; 5 cat. IV.

plus de 1mg (7 sujets) :

2 cat. II. ; 1 cat. III. ; 4 cat. IV.

S'il existe, dans l'ensemble, un parallélisme entre ces deux tests, on notera toutefois que l'augmentation du plomb urinaire s'accompagne habituellement d'une poussée d'H.G.B., mais que des pourcentages élevés de ces éléments peuvent très bien être associés à une plomburie strictement normale.

Les résultats du dosage de plomb sanguin ont été classés ainsi :

- moins de 0,8 mg par litre de sang, résultat normal ;
- de 0,8 mg/l à 1 mg/l : chiffre discrètement pathologique ;
- de 1 à 4 mg/l : taux très normal ;
- plus de 4 mg/l : chiffre prouvant une absorption très élevée de plomb.

La valeur des H.G.B. en fonction du taux du plomb sanguin était la suivante, exprimée en milligrammes par litre de sang :

moins de 0,8 mg/l (19 sujets) :

8 cat. I. ; 7 cat. II. ; 3 cat. III. ; 1 cat. IV.

de 0,8 à 1 mg/l (9 sujets) :

2 cat. I. ; 2 cat. II. ; 4 cat. III. ; 1 cat. IV.

de 1 à 4 mg/l (33 sujets) :

2 cat. I. ; 8 cat. II. ; 7 cat. III. ; 16 cat. IV.

plus de 4 mg/l (8 sujets) :

3 cat. III. ; 5 cat. IV.

Là encore, le parallélisme d'ensemble est net ; les taux élevés de plomb sanguin sont associés à une augmentation importante des H.G.B., mais il existe des discordances qui sont loin d'être exceptionnelles.

D'ailleurs, la comparaison entre plomb sanguin et plomb urinaire montre fréquemment une absence de concordance entre ces deux recherches toxicologiques.

La valeur de la plombémie, en fonction du chiffre trouvé dans les urines donne le tableau suivant :

— Pour une plomburie inférieure à 0,14 mg/l (19 cas), la plombémie était :

11 fois inf. à 0,8 mg, 4 fois comprise entre 0,8 et 1 mg.

5 fois entre 1 et 4 mg, 0 fois supérieure à 4 mg.

— Pour une plomburie comprise entre 0,14 et 0,20 mg/l (8 cas), la plombémie était :

3 fois inf. à 0,8 mg, 1 fois comprise entre 0,8 et 1 mg.

3 fois entre 1 et 4 mg, 1 fois supérieure à 4 mg.

— Pour une plomburie comprise entre 0,20 et 0,50 mg/l (27 cas), la plombémie était :

4 fois inf. à 0,8 mg, 3 fois comprise entre 0,8 et 1 mg.
17 fois entre 1 et 4 mg, 3 fois supérieure à 4 mg.

— Pour une plomburie comprise entre 0,50 et 1 mg/l (7 cas), la plombémie était :

1 fois comprise entre 0,8 et 1 mg.
5 fois entre 1 et 4 mg, 1 fois supérieure à 4 mg.

— Pour une plomburie supérieure à 1 mg/l, la plombémie était :

1 fois inf. à 0,8 mg.
5 fois entre 1 et 4 mg, 1 fois supérieure à 4 mg.

Sans contexte clinique, ces résultats sont impossibles à critiquer ; il aurait été intéressant de connaître les conditions de travail, les troubles présentés, les conditions dans lesquelles ont été effectués ces examens ; il serait en particulier utile de préciser si les dosages toxicologiques prouvent surtout l'absorption du plomb, les examens hématologiques une réaction de l'organisme, et la valeur respective, dans le diagnostic et le dépistage de ces différentes recherches.

Elles prouvent que des techniques différentes se complètent et apportent plus de précision à un diagnostic étiologique.

Mais on ne doit pas oublier que le dosage du plomb est très difficile à réaliser ; il s'agit d'un examen long, coûteux, nécessitant un appareillage d'un prix élevé et des techniciens particulièrement qualifiés.

En outre, le dosage urinaire doit se faire sur les urines de 24 heures et non sur un échantillon émis extemporanément ; la prise de sang veineuse est difficile à faire accepter à l'usine.

Aussi, ces examens nous paraissent être réservés aux malades ou suspects d'intoxications vus à l'hôpital et non au dépistage systématique de collectivités. Dans ces conditions, ces dosages, effectués à Lyon à une échelle modeste (certains ont été réalisés grâce à l'amabilité du Professeur TRUHAUT), ont été parfois fort utiles ; mais ils nous ont, en pratique, surtout confirmé la valeur diagnostique de l'augmentation des H.G.B., et, dans certains cas où les résultats hématologiques paraissaient aberrants, ils nous ont apporté la preuve d'une intoxication saturnine dont l'étiologie, a priori mystérieuse, a pu être précisée après une enquête longue et difficile.

4. *Dosage de l'urée sanguine* : On peut reprendre, en ce qui concerne ce dosage, certains des arguments qui viennent d'être exposés. Si ALBAHARY et GILLOX insistent sur la valeur que son dosage représente, il s'agit, là encore, d'un examen d'ordre non pas systématique et collectif, mais particulier et individuel chez un sujet que les autres tests de dépistage ont sélectionné comme particulièrement exposé ou déjà intoxiqué ; son intérêt ne paraît pas comparable à celui des recherches hématologiques, à la lumière de notre expérience, certes limitée.

5. *Dosage de l'indoxyl urinaire* : TARA rejette en bloc les différents tests de dépistage utilisés communément : chiffre des globules rouges, H.G.B., coproporphyrinurie, dont l'intérêt lui semble médiocre, au profit du dosage de l'indoxyl urinaire (TARA et BOUILLON). L'essai de ce dosage chez différents sujets (60 ouvriers) a été décevant.

6. *Dosage des coproporphyrines* : Depuis que de nombreux travaux ont mis en évidence la présence de taux élevés de coproporphyrines III dans l'urine des saturnins dues à un trouble de la synthèse de l'hémoglobine, le dosage de ces porphyrines a été appliqué au dépistage précoce du saturnisme.

La recherche des coproporphyrines urinaires a été effectuée suivant la technique de HARLAY et MALANGEAU, le dosage étant apprécié au spectrophotomètre de Beckmann (Mme BRUXE).

Normalement ces coproporphyrines existent à des taux très faibles, inférieurs à 50 gammas par litre d'urine. Ces chiffres sont augmentés au cours du saturnisme ; mais également au cours de diverses affections : cirrhoses alcooliques, troubles hépatiques, intoxications variées, arthrites ; cependant, dans ces états, cette augmentation est modérée, ne dépassant pas 500 gammas et un taux supérieur à ce chiffre ne se voit que dans le saturnisme. Cette spécificité quantitative est valable pour un cas isolé, mais la moyenne de dosages collectifs est symptomatique du saturnisme à des taux nettement inférieurs.

Il faut retenir la nécessité d'un dosage non pas simplement qualitatif, par appréciation de la fluorescence de la solution chlorhydrique des porphyrines à la lampe de Wood, mais quantitatif.

Dans ces conditions, ce dosage constitue un excellent test pour le dépistage collectif du saturnisme dans lequel il serait même, pour certains, plus précoce que les stigmates sanguins. LAMBIN l'utilise comme premier temps de la mise

en œuvre de la prévention dans une usine, pour débayer en quelque sorte le terrain et localiser les ateliers les plus exposés qui nécessiteront une surveillance hématologique intensifiée. En effet, s'il n'y a pas de parallélisme individuel entre le taux de H.G.B. et le taux de coproporphyrines urinaires chez un même sujet, il existe un parallélisme collectif qui fait que dans un groupe, à un taux moyen élevé de H.G.B. correspond un taux élevé de coproporphyrines. Celles-ci constituent donc un procédé sensible d'appréciation du risque.

Un exemple frappant est fourni par deux enquêtes effectuées. l'une dans une aciérie, l'autre dans une fonderie de plomb, où le chiffre moyen de la coproporphyrinurie était de 50 gammas, c'est-à-dire à la limite supérieure de la normale dans le premier cas, de 300 gammas, c'est-à-dire d'ordre franchement pathologique dans le deuxième cas. Or, les H.G.B. étaient absentes ou présentes à des taux extrêmement faibles chez les ouvriers de l'aciérie, et présentes dans presque tous les cas et à des taux considérables chez les ouvriers de la fonderie. Le parallélisme entre H.G.B. et porphyrines a été souligné par de nombreux auteurs (ALBAHARY, BERG, MALOOF et ses collaborateurs, SEIFERT,...) qui le considèrent comme un très bon critère en matière de dépistage précoce.

Cependant, si son utilité pour l'appréciation du risque collectif de tout un atelier est grande, d'autant plus qu'il est beaucoup plus facile à réaliser sur une grande échelle que la recherche des H.G.B. ou la numération des globules rouges parce que beaucoup plus rapide et beaucoup moins pénible, en ce qui concerne l'appréciation du risque encouru par chaque sujet, le dosage des coproporphyrines urinaires est beaucoup moins précis et beaucoup moins sensible que la recherche des H.G.B. à laquelle il ne peut en aucun cas être substitué.

En conclusion, des différents tests proposés dans le dépistage du saturnisme, tests d'ordre hématologique, toxicologique ou chimique, il faut placer au premier rang la recherche des H.G.B. Au point de vue pratique, ce point de vue étant d'une grande importance dans la surveillance collective de communautés ouvrières importantes, l'étalement de sang que cette recherche impose est facile à réaliser en un temps très court chez un nombre important d'ouvriers par qui elle est très bien acceptée, même à intervalles très rapprochés (alors qu'un prélèvement d'urines et a fortiori un prélèvement de sang veineux sont toujours mal accueillis). Si la recherche des H.G.B. est longue et pénible, elle peut être réalisée « à tête reposée » au laboratoire, avec tout le

soin et le temps nécessaires. Au point de vue sensibilité et précision, elle est le test idéal de dépistage.

La numération des globules rouges et le taux de l'hémoglobine viennent ensuite, en insistant sur la facilité de recherche et la fidélité de résultats plus grandes du deuxième. En dehors de ces examens hématologiques, seul le dosage des coproporphyrines urinaires a un intérêt pratique dans la prévention du saturnisme, spécialement pour délimiter les points de l'usine où le degré spécialement élevé du risque exige une surveillance hématologique particulièrement poussée.

CHAPITRE III

Le myélogramme dans le Saturnisme

Etant donné l'importance des troubles de la série rouge au cours de l'intoxication saturnine, il paraissait logique de rechercher l'existence de modifications des organes hématopoïétiques chargés de fabriquer ces globules rouges, c'est-à-dire, d'étudier le comportement de la moelle osseuse dans le saturnisme.

Après un rappel bibliographique des travaux publiés sur ce sujet, seront envisagées les recherches effectuées, d'une part sur l'aspect cytologique de l'étalement médullaire, qui a permis de mettre en évidence une réaction paraissant spécifique, d'autre part sur les sidéroblastes de la moelle.

1. — HISTORIQUE

Les premières études sur le myélogramme dans l'intoxication saturnine furent réalisées expérimentalement chez l'animal :

SPERANSKY et SKLIANSKAJA, en 1928, signalent une augmentation de l'activité médullaire, dans le sens érythropoïétique surtout, les éléments rouges pouvant constituer 60 % des éléments médullaires, mais également leucopoïétique.

FONTANA et STAZZI en 1933 font des constatations analogues reprises par KLIMA et SEYFRIED en 1937. Ces derniers, outre l'érythroblastose déjà signalée, atteignant fréquemment 50 %, constituée souvent par des formes très jeunes (macroblastos basophiles, proérythroblastos), notent l'existence de nombreux érythrocytes ponctués, analogues à ceux du sang circulant, et de quelques érythroblastos ponctués.

Cette découverte de H.G.B. médullaires, chez l'animal, est corroborée par les travaux entrepris chez l'homme, et qui font presque tous mention de telles hématies.

KLIMA et SEYFRIED en 1937, MONTEGROSSO en 1939, HENNING et KEILHACK en 1940, MOVITT en 1945, signalent en nombre plus ou moins important, mais en général supérieur à celui trouvé dans le sang périphérique, la présence de H.G.B. dans la moelle en association avec une réaction érythroblastique comportant un certain pourcentage d'érythroblastos ponctués.

Les travaux de SAITA, en 1946, sont particulièrement intéressants. Si cet auteur signale l'hyperplasie du système érythroblastique, retrouvée dans pratiquement tous les cas de saturnisme, et surtout de saturnisme floride, la courbe de maturation des éléments médullaires étant augmentée dans le saturnisme aigu et diminuée dans le saturnisme chronique, il insiste tout particulièrement sur la présence des érythrocytes et érythroblastos ponctués ; ces signes sont spécifiques de l'action du plomb sur la moelle alors que la réaction érythroblastique est une réaction assez banale, commune à de nombreuses anémies : elle est donc normale dans le saturnisme où une diminution plus ou moins importante des globules rouges est un phénomène courant. La présence d'érythrocytes ponctués, présence constante dans tous les cas de saturnisme, aussi bien ceux qui s'accompagnent de H.G.B. périphériques (et alors le taux des H.G.B. de la moelle est toujours supérieur à celui des H.G.B. du sang périphérique) que ceux où les H.G.B. font défaut, et la présence d'érythroblastos ponctués, pouvant atteindre des chiffres extrêmement élevés (constituant 70 % de la totalité des érythroblastos dans un cas), permettent de poser le diagnostic d'intoxication saturnine. En effet, après comparaison de myélogrammes effectués chez 12 sujets atteints d'intoxication saturnine clinique d'une part, chez 4 sujets atteints de saturnisme sans signes cliniques d'autre part, enfin chez 16 sujets atteints d'anémies d'étiologies variées, non saturnines et chez 5 sujets sains, SAITA conclut que la découverte de tels éléments dans le myélogramme de sujets soupçonnés de saturnisme a une valeur diagnostique considérable.

Si ces travaux, et tout particulièrement ceux de SAITA, sont très intéressants, le nombre de myélogrammes réalisés

chez l'homme était trop faible (4 dans l'étude de KLIMA et SEYFRIED, 13 dans celle de MONTGROSSO, 10 dans celle de HENNING et KEILHACK, 12 enfin dans celle de SARTI) pour que les modifications de l'aspect du myélogramme dans ces cas particuliers puissent être étendues à la généralité.

2. — CYTOLOGIE DE L'ÉTALEMENT MÉDULLAIRE

Reprenant ces travaux sur une très grande échelle, puisque plus d'une centaine de myélogrammes ont été pratiqués et examinés, des ponctions sternales furent réalisées systématiquement à partir de 1952 par le Prof. Agrégé ROCHE chez des sujets atteints ou suspects de saturnisme et interprétées par P. MOREL. Dans un premier temps, les myélogrammes furent réalisés chez des sujets présentant une intoxication saturnine typique, dans le but de rechercher les modifications médullaires caractéristiques de l'action du plomb, pouvant être considérées comme critère de cette intoxication. Dans un deuxième temps, la valeur pratique de ces critères dans le diagnostic du saturnisme fut contrôlée par des myélogrammes pratiqués dans des cas douteux où le diagnostic de saturnisme n'avait pu être affirmé formellement.

Les modifications observées par MOREL sont les suivantes :

Il existe des modifications quantitatives des éléments normaux de la moelle osseuse : une plasmocytose assez constante, mais le plus souvent modérée, comme on en rencontre au cours des irritations chroniques médullaires et une éosinophilie. Mais ces modifications n'apportent pas de renseignements précis sur l'étiologie de la maladie. Seule l'érythroblastose qui atteint parfois des taux élevés, érythroblastose proportionnelle à l'anémie périphérique, avec lésions ferriprives des érythroblastes décrites par REVOL en 1949, a une importance pour le diagnostic étiologique.

Les modifications qualitatives, par contre, sont beaucoup plus intéressantes ; elles sont constituées en premier lieu par la présence de H.G.B. identiques à celles du sang périphérique. Il n'y a pas de parallélisme entre le taux de ces H.G.B. dans la moelle et dans le sang périphérique. En général, ce taux est plus élevé dans la moelle et c'est ce qui a été observé dans 5 cas où les plages de sang médullaire étaient suffisamment homogènes pour qu'il soit possible de les comparer à l'étalement de sang périphérique. Les taux

de H.G.B. trouves dans la moelle et dans le sang de ces 5 sujets étant respectivement de 8.400 et 800 ; 6.200 et 5.500 ; 19.000 et 15.600 ; 6.000 et 1.600 ; 5.200 et 1.800 pour 1 million de globules rouges.

Il faut d'ailleurs signaler la valeur relative de ces résultats : un myélogramme riche en éléments médullaires vrais, c'est-à-dire constitué presque exclusivement de grains de moelle, ne contient que très peu de sang et par conséquent très peu de H.G.B., alors que le taux de ces H.G.B. dans le sang périphérique peut être impressionnant. Par contre, dans les ponctions pauvres, le sang abonde autour des éléments hématopoïétiques et le taux des H.G.B. médullaires est très élevé. Il semble donc impossible de tirer de la densité des H.G.B. médullaires une indication sur le degré de l'intoxication, cette densité variant considérablement avec la plus ou moins grande richesse de l'étalement. Par contre, la découverte de ces éléments garde le même intérêt qualitatif que celui qu'il a dans le sang périphérique.

A côté de la présence de H.G.B. dans la moelle, ont été découverts d'autres stigmates qui semblent plus symptomatiques et dont l'ensemble constitue le trépied des signes médullaires dans l'intoxication saturnine. Ce sont :

- les érythroblastes à granulations,
- les grandes hématies vacuolaires à granulations,
- la réaction macrophagique à pigments.

LES ÉRYTHROBLASTES A GRANULATIONS.

Les érythroblastes porteurs de granulations sont assez rares, ils ont été trouvés dans le tiers des cas environ, et jamais au stade basophile. Les granulations apparaissent au stade polychromatophile mais elles sont surtout abondantes au stade orthochromatique. Cette absence au stade basophile, avec apparition progressivement croissante au cours des stades ultérieurs, montre le parallélisme étroit qui existe entre ces granulations et la pénétration dans le protoplasme des constituants de l'hémoglobine.

La seule découverte de granulations dans les érythroblastes ne suffit pas à affirmer le saturnisme ; elles ont été signalées dans d'autres anémies, telles l'anémie de BIERMER ou la maladie de COOLEY ainsi que dans des hémopathies de la lignée blanche, myélose et lymphose, et MOREL en a personnellement vu dans un cas d'anémie cirrhotique, macrocytaire.

LES HÉMATIES VACUOLAIRES A GRANULATIONS.

Dans un certain nombre de myélogrammes se rencontrent des hématies géantes dont la taille peut atteindre 15 à 20 microns, très pâles et parfois même translucides, présentant un système vacuolaire très important signant un processus de cytolyse avancé. Dans le réseau cytoplasmique resté intact on distingue facilement, car elles tranchent nettement sur le fond clair, un certain nombre de granulations très foncées, presque noires, de grosse taille, rappelant par leur volume et leur coloration les granulations des polynucléaires basophiles. Dans d'autres cas, il existe des granulations beaucoup plus fines, semblables à celles des hématies à granulations du sang périphérique. Ces deux types de granulations peuvent coexister dans une même hématie géante vacuolaire. De telles hématies n'ont jamais été rencontrées dans le sang, et cela s'explique aisément par le fait qu'elles constituent des éléments entièrement sénescents, qui disparaissent rapidement. On les retrouve dans le protoplasme des macrophages qui constituent le troisième élément de ce trépied.

LES MACROPHAGES.

Alors que les macrophages sont normalement rares dans la moelle, on est frappé par l'abondance de ces éléments dans les intoxications par le plomb. Dans le protoplasme de ces macrophages, on retrouve des inclusions constituées par des érythroblastes, qui sont généralement à un degré de cytolyse avancé, et dont il ne reste parfois plus que le noyau à chromatine en damiers caractéristique ; des granulations foncées, identiques à celles trouvées dans les érythroblastes intacts, se retrouvent dans ces macrophages dont le protoplasme en est parfois bourré. Ce dernier contient, en outre, des hématies géantes vacuolaires, telles que celles qui ont été décrites plus haut, leur translucidité étant encore plus intense et les granulations seules permettant de délimiter encore les contours des travées cytoplasmiques intra-vacuolaires ; des granulations de toutes tailles peuvent exister, enfin, à l'état isolé.

Cette hyperplasie macrophagique ne se rencontre pratiquement pas en dehors de l'intoxication par le plomb, mis à part certains cas d'anémie hémolytique chronique, et peuvent donc être considérés comme spécifiques de ce toxique.

L'application pratique de la valeur de ces stigmates dans le diagnostic de l'intoxication saturnine a été réalisée pour 50 sujets chez lesquels ont été pratiqués un ou plusieurs

myélogrammes. Les réponses fournies par ceux-ci peuvent être classées en réponses positives quand les signes médullaires sont nombreux et importants, réponses douteuses quand n'existent que quelques signes ne permettant pas de trancher entre l'intoxication accompagnée de manifestations pathologiques et l'imprégnation cliniquement latente, réponses négatives si la moelle est strictement normale et ne présente aucun signe d'atteinte par le plomb.

Parmi ces 50 observations, le diagnostic d'intoxication saturnine a été définitivement retenu dans 31 cas et rejeté dans 19 cas.

— Dans les 31 cas d'intoxication saturnine, (12 coliques de plomb associées à une anémie, 8 anémies isolées, 6 coliques de plomb isolées, 3 polynévrites et 2 néphrites hypertensives), les résultats du myélogramme étaient positifs pour 21 d'entre eux; douteux pour 2, négatifs enfin dans 8 cas, dont 5 cas de saturnisme chronique.

— Dans les 19 cas où le diagnostic d'intoxication n'a pas été admis, les résultats du myélogramme étaient négatifs pour 12 d'entre eux, douteux pour 5, positifs enfin dans deux cas, cette positivité s'appuyant uniquement sur la présence de nombreuses H.G.B. médullaires.

Ces chiffres montrent, d'une part l'absence de modifications de la moelle dans le cas de saturnisme chronique, puisque 5 sujets présentant une intoxication de ce type (2 néphrites et 3 polynévrites), avaient un myélogramme strictement normal, d'autre part la spécificité plus grande des signes du trepied médullaire par rapport à celle de la présence des H.G.B. dans la moelle, celles-ci pouvant s'y trouver à des taux importants sans qu'il y ait d'intoxication, enfin l'indépendance qui existe entre la présence d'une anémie périphérique et les modifications du myélogramme puisque sur 6 cas de colique de plomb isolée, 5 avaient un myélogramme donnant des résultats positifs.

Les concordances qui existent entre les réponses fournies par le myélogramme et le diagnostic définitif, montrent nettement la valeur de cette recherche puisque les réponses positives ont cadré avec le diagnostic d'intoxication dans 21 cas sur 23, les réponses négatives ont cadré avec le rejet de ce diagnostic dans 12 cas sur 20, les réponses douteuses correspondaient dans 5 cas à des imprégnations, dans 2 cas à des intoxications; des signes médullaires minimes sont donc plus en faveur d'une imprégnation que d'une intoxication.

Les sujets chez lesquels ont pu être effectués plusieurs myélogrammes à différents intervalles ont permis de suivre

l'évolution de ceux-ci avec le temps et la thérapeutique : sur 10 cas le myélogramme est redevenu normal :

- en un mois dans 4 cas,
- en 2 mois dans 2 cas,
- en 3 mois dans 3 cas,
- en 6 mois dans 1 cas.

Il est intéressant de noter que les délais de normalisation les plus courts correspondaient aux cas traités par le B.A.L. Si dans l'ensemble cette normalisation médullaire va de pair avec une diminution des H.G.B. périphériques et une restauration notable des chiffres de G.R. et de Hb, il est des cas où le myélogramme reste encore positif alors que le sang est pratiquement redevenu normal, d'où son utilité pour le diagnostic rétrospectif.

Inversement l'apparition des signes médullaires retarde souvent sur celle des signes sanguins et cliniques. Ce décalage dans le temps est particulièrement net dans la colique de plomb où les H.G.B. périphériques précèdent souvent l'acmé douloureuse, celle-ci étant suivie en l'espace de quelques jours par une chute des globules rouges et de l'hémoglobine, et souvent une augmentation du taux des H.G.B., et plus tardivement par des modifications du myélogramme. C'est ainsi qu'un myélogramme pratiqué au moment de la chute des globules rouges et de l'hémoglobine, et de la montée en flèche des H.G.B. est souvent sensiblement normal, alors que quelques jours plus tard, les signes sanguins s'étant en général améliorés, ce myélogramme présente une ou plusieurs altérations caractéristiques. Il semblerait donc que les modifications du système hématopoïétique n'apparaissent qu'après un certain délai, l'action du toxique se traduisant d'abord par des signes cliniques et par des modifications du sang périphérique, et plus tardivement par des modifications de la moelle.

De ces observations, on peut donc conclure :

— à la fréquence des modifications médullaires au cours de l'intoxication saturnine, coliques de plomb isolées ou associées à une anémie, anémies isolées etc... ces modifications étant d'inégale valeur au point de vue de la différenciation entre imprégnation et intoxication ; la seule présence de H.G.B. médullaires, même à des taux importants, ou de quelques signes minimes comme ceux que l'on trouve dans les réponses douteuses est plutôt en faveur de l'imprégnation, la présence du trepid des signes médullaires est pratiquement spécifique de l'intoxication ;

— à l'absence de modifications médullaires dans les formes chroniques à type de polynévrite et de néphrite hypertensive.

Il faut ajouter que si, dans la plupart des cas, les résultats du myélogramme venaient confirmer une forte présomption d'intoxication, fondée sur des signes cliniques ou hématologiques, et n'avaient pas dans le diagnostic un rôle déterminant, il est d'autres cas où cette positivité des réponses du myélogramme a été l'argument décisif pour affirmer un diagnostic que des signes cliniques plus ou moins bâtarde et des résultats sanguins non significatifs (peu ou pas d'anémie, faible taux de H.G.B.) rendaient douteux.

Il constitue donc :

— un test souhaitable dans les cas d'intoxication saturnine probable où il vient renforcer le diagnostic ;

— un test indispensable dans tous les cas litigieux où, si sa négativité ne suffit pas à éliminer l'intoxication, par contre sa positivité, surtout si les signes médullaires sont au complet, a une importante valeur étiologique.

La pathogénie de ces modifications paraît s'expliquer, essentiellement, par la destruction de globules rouges anormaux et une réaction érythroblastique de remplacement. Ce mécanisme explique le caractère tardif de cette réaction cytologique ; sa constatation, alors que les autres stigmates ont parfois disparu, a donc un intérêt capital.

3. — LES SIDÉROBLASTES MÉDULLAIRES

Des recherches sur la présence de fer non hémoglobinique dans les précurseurs des globules rouges furent effectuées par Claude MOURIQUAND sur certains étalements colorés au bleu de Prusse ; ce dernier rend visible ce fer sous la forme de granulations bleues contenues dans le cytoplasme de certains normoblastes. Ces éléments ont été appelés sidéroblastes par KAPLAN, ZUELZER, et C. MOURIQUAND qui leur consacrent une étude extrêmement intéressante dont sont extraits les renseignements suivants.

Des granulations analogues à celles décrites en 1941 par GRUNEBERG dans certains érythrocytes, auxquels il appliqua le terme de sidérocytes, sont retrouvées en 1947 par DACE et DONIACH dans les normoblastes de la moelle osseuse. La même année, MAC FADZEAN et DAVIS rapportent une augmentation des sidérocytes du sang périphérique et des sidéroblastes médullaires au cours d'une série d'affections sanguines et en particulier dans les intoxications saturnines. Ils

considèrent ceci comme témoignant d'un trouble de la synthèse de l'hémoglobine alors que Dacie et Winter y voient une phase normale de l'utilisation du fer par les normoblastes.

Pour rechercher ces sidéroblastes, l'étalement sternal est d'abord fixé 30 minutes par des vapeurs de formol, puis coloré au moins une heure dans un mélange, à parts égales, d'une solution à 2 % de ferro-cyanure de potassium dans l'eau et d'une solution à 2 % d'acide chlorhydrique. Après lavage soigneux, le fond de la préparation est coloré par mise en contact pendant 30 à 60 secondes avec de la fuschine basique diluée, puis la lame est rincée à l'eau distillée et passée à l'alcool absolu pour éliminer l'excès de colorant.

Avec cette coloration, les sidéroblastes se présentent comme des normoblastes contenant dans leur cytoplasme des granulations bleu-foncées, arrondies, dont la taille, le nombre et la distribution dans le cytoplasme sont variables sur différentes lames, mais en général semblables sur un même étalement.

Dans toute moelle normale, existe un certain nombre de ces éléments, dans une proportion allant de 20 % à 80 % de la totalité des érythroblastes.

Leur nombre est constamment diminué dans les anémies ferriprives, mais dans la thalassémie qui est comme les anémies ferriprives, de type hypochrome microcytaire, le nombre des sidéroblastes est augmenté. Les recherches de KAPLAN, ZUELZER, et MOURIQUAND dans l'intoxication par le plomb montrèrent, comme dans la thalassémie, d'abondantes granulations de fer dans les normoblastes, bien que les érythrocytes soient hypochromes. Il semblerait que dans ces deux affections, les normoblastes soient incapables d'effectuer une synthèse hémoglobinique normale.

Ces résultats sont confirmés par les chiffres obtenus par MOURIQUAND dans l'établissement du pourcentage de ces éléments chez 17 sujets parmi lesquels 10 hospitalisés pour intoxication saturnine clinique, et 7 sujets exposés au plomb dont certains présentaient des signes importants d'intoxication, mais pas d'intoxication véritable.

Les pourcentages des sidéroblastes étaient normaux dans 8 cas, parmi lesquels 4 hospitalisés. Une anémie avait 25 % de sidéroblastes et 3 coliques de plomb associées à une anémie ayant respectivement 65 %, 75 %, et 80 % de ces éléments dans leur moelle) et 4 imprégnés (15 %, 30 %, 60 % et 80 %).

Le pourcentage des sidéroblastes était supérieur à 80 % dans 9 cas parmi lesquels 6 hospitalisés. 3 anémies avaient l'une 85 %, les deux autres 95 %, une colique de plomb associée à une anémie ayant 95 %, et deux néphrites hyper-

tensives ayant l'une 90 %, l'autre 95 % de sidéroblastes) et trois imprégnés (85 %, 100 %, 100 %).

On a recherché la possibilité de parallélisme entre ce taux de sidéroblastes et d'autres modifications constatées dans le saturnisme :

— en ce qui concerne les résultats fournis par l'examen du sang périphérique, chiffre de globules rouges et d'hémoglobine, pourcentage des H.G.B., aucun parallélisme n'a pu être établi ;

— par contre, entre le taux du fer sérique, et celui des sidéroblastes, s'il n'a pas été trouvé un parallélisme aussi constant que celui rapporté par KAPLAN, ZUELZER et MOURIQUAND, il existe cependant une relation entre ces deux valeurs. Sur 10 cas où l'on a pu confronter ces deux recherches, on a observé 8 concordances approximatives : 25 % et 116 gammas, 75 % et 140, 85 % et 166, 90 % et 260, 95 % et 208, 95 % et 175, 100 % et 185, enfin 100 % et 216 gammas. Deux cas étaient discordants, l'un ayant 80 % de sidéroblastes et 200 gammas de fer sérique, l'autre 95 % et 156 gammas. (Le taux normal du fer sérique est inférieur à 150 gammas par litre de sérum) ;

— enfin, l'on a cherché les relations existant entre le taux des sidéroblastes d'une part, l'aspect cytologique de la moëlle d'autre part :

Chez 15 sujets, deux étalements de moëlle ont été examinés dont l'un après coloration au May-Grünwald-Giemsa, l'autre après coloration au bleu de Prusse.

Dans 9 cas les résultats concordent, soit que le pourcentage des sidéroblastes soit normal et que la moëlle ne présente aucun signe de saturnisme, soit au contraire que l'un et l'autre donnent des résultats anormaux.

Dans 6 cas il y a discordance, les sidéroblastes étant normaux dans 4 cas où le myélogramme concluait avec raison à une intoxication ; par contre, dans deux cas, les sidéroblastes étaient augmentés à 90 % et 95 % alors que la moëlle ne présentait aucun signe de saturnisme. Or, il est très intéressant de constater que dans ces deux cas il s'agissait bien d'intoxication saturnine, mais chronique, constituée par deux néphrites hypertensives associées à une anémie et apparues chez des sujets travaillant depuis longtemps au plomb. Il semblerait donc que dans ces cas de saturnisme chronique où les signes médullaires font parfois défaut, la trace du rôle du plomb soit retrouvée par cette augmentation des sidéroblastes. Il faudrait évidemment rechercher si l'augmentation des sidéroblastes et du fer sérique qui, chez

un de ces deux sujets, était à 260 gammas, donc très augmenté, ne se rencontre que dans les néphrites d'origine saturnine, ou si on les voit également au cours de néphrites d'étiologies différentes.

A côté de cette augmentation du fer intra-cellulaire, localisé dans les sidéroblastes, la coloration au bleu de Prusse montre fréquemment une augmentation du fer extra-cellulaire, donnant à la moelle un aspect de moelle bleue particulièrement frappant au petit grossissement. Il n'est pas impossible que les « billes noires » signalées par MOREL à l'intérieur des macrophages, ne soient pas autre chose que du fer ; en effet, la coloration au bleu de Prusse révèle, dans certains cas, des granulations extra-cellulaires qui leur sont assez semblables.

En conclusion, les modifications du myélogramme dans l'intoxication saturnine sont doubles, cytologiques et métaboliques. De ce double aspect découle une valeur double :

— valeur diagnostique particulièrement importante en ce qui concerne les modifications cytologiques, l'augmentation des sidéroblastes étant un signe fréquent d'association, mais étant beaucoup moins spécifique et n'ayant pas de valeur diagnostique réelle, puisque les plus forts pourcentages de ces éléments ont été trouvés chez des sujets imprégnés, mais non intoxiqués qui en présentaient tous deux 100 %. La seule exception concerne les saturnismes chroniques où les modifications cytologiques sont fréquemment absentes alors que les sidéroblastes sont en général augmentés.

— Valeur pathogénique fournie par la constatation d'une accumulation anormale de fer non hémoglobinique dans la moelle, prouvant l'existence de troubles du métabolisme de l'hémoglobine dans l'intoxication saturnine et plus accessoirement, par la présence de H.G.B. médullaires en nombre toujours supérieur à celui du sang périphérique, ce qui fait discuter le lieu de formation de ces éléments.

CHAPITRE IV

L'anémie saturnine

L'action du plomb sur la série rouge est double et consiste :

— D'une part, en l'attaque élective de certains globules aboutissant à la formation de H.G.B. dont la présence est spécifique de l'action du plomb.

— D'autre part, en l'atteinte globale de la série rouge entraînant une diminution du chiffre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine.

Cette dernière atteinte, en général modérée, serait difficile à attribuer en toute certitude au plomb, si la présence constante de H.G.B. au cours de telles anémies ne constituait la griffe distinctive du plomb, et ne permettait pas son identification absolue en tant qu'agent causal. Mais outre cette marque exclusive que lui confère la présence de H.G.B., l'anémie saturnine présente certaines particularités qui vont être étudiées successivement.

Les publications sur ce sujet sont nombreuses, tant dans le domaine clinique qu'expérimental.

Nos recherches personnelles ont été effectuées sur deux groupes de sujets exposés au plomb : des malades intoxiqués par ce métal, hospitalisés ou examinés à la consultation des maladies professionnelles, et des ouvriers travaillant à une profession exposant à ce risque.

I. — NOMBRE DE GLOBULES ROUGES. TAUX D'HÉMOGLOBINE. VALEUR GLOBULAIRE.

Si la littérature fait mention de quelques cas extrêmement rares où l'action du plomb sur le sang s'est traduite par une augmentation du nombre de globules rouges, et du taux de l'hémoglobine (une observation de KOST en 1932 cite une polyglobulie à 7 millions de G.R. et 115 % d'hémoglobine ; MONGELLI et SCIANNAMEO signalent un cas d'érythrocytose), ces cas constituent une exception pour lesquels d'ailleurs la preuve n'est nullement faite que le plomb soit responsable de cette augmentation. En fait, l'action habituelle du plomb sur le sang, c'est-à-dire sur les G.R., globules blancs et plaquettes ne présentant aucune modification constante caractéristique, consiste en une baisse des G.R. entraînant l'apparition d'une anémie.

Le premier à avoir décrit la pâleur des saturnins semble être LAËNNEC en 1831. Puis ANDRAL et GAVARRET confirmèrent la diminution du nombre de G.R. chez ces sujets.

De très nombreux travaux ont été réalisés sur l'anémie saturnine. Le chapitre que CANTAROW et TRUMPER lui ont consacré contient une abondante et très complète bibliographie dont on peut retirer la notion générale d'une anémie modérée, hypochrome, d'origine hémolytique. En fait, si l'on reprend chaque point de cette définition d'ensemble, les faits sont moins absolus. La question de la pathogénie sera envisagée plus loin.

En ce qui concerne le nombre de G.R. et le taux de Hb, on fait les constatations suivantes.

Dans la littérature, les opinions concordent en général en ce qui concerne le caractère modéré de l'anémie saturnine: Seuls quelques auteurs mentionnent des anémies sévères, avec Hb inférieure à 35 %, G.R. inférieurs à 1 million, tels les cas rapportés par LEGGE et GOADBY et par MATUSSEWITEN, les premiers auteurs insistant sur le fait qu'une anémie importante peut n'affecter que très légèrement la capacité de travail. Mais l'ensemble des travaux s'accorde sur un chiffre beaucoup plus modéré. L'anémie peut se voir chez des sujets exposés mais sans signes cliniques (enquêtes de MAYERS, SHIE) comme chez des sujets intoxiqués. Dans le premier cas, elle n'est, selon CANTAROW et TRUMPER, jamais inférieure à 4 millions de G.R. et 75 % de Hb ; chez les sujets intoxiqués, les chiffres moyens sont d'environ 3 millions de G.R. et 60 % d'Hb ; pour DESOILLE,

TARA et VACHER serait fréquente une anémie légère, avant ou pendant les manifestations cliniques, entre 3 millions 500 et 4 millions. La notion de la fréquence de cette légère anémie se retrouve dans la plupart des travaux (RODENACKER, SAITA et coll., ULRICH, MONGELLI) et ne prête pas à discussion).

Par contre, la question de l'hypochromie est loin d'être uniformément tranchée. Certains auteurs voient dans cette hypochromie un caractère essentiel de l'anémie saturnine, pouvant atteindre des valeurs très importantes (0,59 dans un cas de KOST). Pour MACHLE, seule cette chute de Hb associée à une augmentation des H.G.B., a une valeur diagnostique : de même pour FULLERTON. Mais d'autres auteurs font mention d'une anémie non plus franchement hypochrome, ce terme ne pouvant s'appliquer qu'à des valeurs globulaires au moins inférieures à 0,90, mais faiblement hypochromes (0,98 en moyenne pour DESOILLE, TARA et VACHER) à V.G. légèrement diminuée (MOLFINO, SAITA, VIGLIANI) et même à V.G. sensiblement normale (FLORIS et coll., MONGELLI, LANE). Pour ALBIMARY enfin, la V.G. des sujets saturnins peut avoir n'importe quelle valeur comprise entre 0,85 et 1,05 comme chez le sujet normal, et n'a aucune signification diagnostique.

Donc, à l'ancienne conception d'une anémie hypochrome, se substitue de plus en plus celle d'une anémie normochrome ou légèrement hypochrome à V.G. comprise entre 0,90 et 1. Cette notion est confirmée par les chiffres trouvés, d'une part chez les sujets intoxiqués et hospitalisés, d'autre part chez les sujets surveillés au point de vue dépistage de saturnisme. Avant d'étudier les résultats personnels sur ces deux points, il faut rapporter une observation très intéressante de BENARD, GAMOS et coll. et concernant un cas d'intoxication collective aiguë de 41 sujets par du vin souillé de plomb. Sur ces 41 sujets, il est frappant de constater que seuls 16 d'entre eux ont un chiffre supérieur à 4 millions de G.R., les autres présentant tous une anémie dont les chiffres se répartissent de la façon suivante :

- 10 sujets ont une anémie comprise entre 4 M. et 3 M. 500.
- 6 sujets ont une anémie comprise entre 3 M. 500 et 3 M.
- 6 sujets ont une anémie comprise entre 3 M. et 2 M. 500.
- 3 sujets ont un chiffre inférieur à 2 M. 500 (le chiffre le plus bas étant de 2 M. 400).

Un point curieux dans cette observation est le nombre très important de sujets présentant une V.G. augmentée

(25 cas) par rapport à ceux chez qui la V.G. est normale (5 cas) ou diminuée (11 cas). Il semblerait donc que dans le cas d'une intoxication aiguë la chute de Hb soit beaucoup moins importante que la diminution du nombre des G.R.

Notre contribution personnelle à cette étude a été réalisée, ainsi qu'il a été mentionné, chez des malades et chez des ouvriers au travail.

I. SUJETS HOSPITALISÉS.

Dans les cas d'anémie saturnine isolée, ou associée à d'autres signes d'intoxication, qui ont été hospitalisés et suivis au point de vue clinique et hématologique, les résultats sont les suivants :

Le nombre de cas est de 27 se répartissant ainsi :

— 7 d'anémies isolées ; ces sujets ne présentaient pas d'autre signe qu'une asthénie importante, n'ayant rien de spécifique.

— 18 d'anémies associées à une colique de plomb et, en plus, à un ictère dans un cas.

— 2 anémies associées à une paralysie radiale.

Il semble intéressant de signaler la répartition des professions de 25 de ces sujets, les 2 autres ayant fait des saturnismes non professionnels, d'us, l'un à de l'eau souillée par du plomb, l'autre à du vin souillé par du plomb :

3 monteurs d'accumulateurs.

5 plombiers industriels.

3 fondeurs de plomb.

5 travailleurs dans une fonderie de plomb.

2 peintres au minium.

2 sujets manipulant de l'arséniate de plomb.

2 découpeurs de matière plastique sur plaques de plomb.

1 ouvrier coulant des plombs de chasse.

1 ouvrier lamisant du stéarate de plomb.

1 ouvrier brûlant des déchets contenant du plomb.

L'absence de tout sujet travaillant dans une imprimerie est à noter, ce qui confirme la bénignité du risque général dans cette profession, signalée déjà par plusieurs auteurs (enquête de DEROBERT, HADENGUE, etc...).

Parmi ces 27 sujets :

22 avaient une anémie entre 4 M. et 3 M.

5 avaient une anémie entre 3 M. et 2 M.

18 avaient une Hb comprise entre 80 et 60 %.

9 avaient une Hb comprise entre 60 et 40 %.

La V.G. était égale à 1 dans 6 cas.

— comprise entre 1 et 0,9 dans 15 cas.

— comprise entre 0,9 et 0,8 dans 6 cas.

L'étiologie saturnine de l'anémie de ces sujets aurait été difficile à affirmer s'il ne s'y était associée dans 26 cas sur 27, la présence de H.G.B. :

4 sujets avaient de 100 à 1.000 pour 1 M. de H.G.B. (cat. II).

12 sujets avaient de 1.000 à 2.500 pour 1 M. (cat. III).

10 sujets avaient un chiffre supérieur à 2.500 pour 1 M. (cat. IV).

1 seul sujet ne présentait aucune H.G.B. dans son sang (cat. I).

Si l'on étudie les relations entre les H.G.B. et l'anémie on obtient les résultats suivants, en fonction du nombre des G.R. et du taux d'hémoglobine :

Anémie entre 4 et 3 M. : 1 I. ; 4 II. ; 8 III. ; 9 IV.

Anémie entre 3 et 2 M. : 0 I. ; 0 II. ; 4 III. ; 1 IV.

Hb entre 80 et 60 % : 0 I. ; 3 II. ; 8 III. ; 7 IV.

Hb entre 60 et 40 % : 1 I. ; 1 II. ; 4 III. ; 3 IV.

On peut donc conclure, d'une part, qu'il y a un parallélisme assez étroit entre le degré de l'anémie et le nombre de H.G.B., d'autre part que ces H.G.B. sont pratiquement toujours présentes dans l'anémie saturnine et permettent d'en faire le diagnostic étiologique en toute certitude.

Il est à noter qu'au cours des coliques de plomb il y a habituellement un décalage entre l'acmé douloureuse et la chute des globules rouges ; la numération, souvent normale au cours de la crise, montrant une chute des G.R. pouvant dépasser le million quelques jours après, alors que le pourcentage des H.G.B., maximum avant la crise décroît par la suite.

2. SUJETS AU TRAVAIL.

De nombreuses enquêtes ont porté sur la fréquence et l'importance de la diminution du nombre de G.R. chez les sujets travaillant au plomb (MAYERS en 1926 trouve 71 cas d'anémie au cours d'une enquête portant sur 381 sujets exposés alors que SHIE sur 900 ouvriers, trouve une majorité de résultats normaux). En fait, ce pourcentage de l'anémie chez des sujets exposés est extrêmement variable selon l'intensité plus ou moins grande de cette exposition. Des différentes enquêtes entreprises dans des professions diverses : imprimerie, fabrique de câbles, aciéries, fabriques de cuves de plomb, fonderie de plomb, c'est cette dernière qu'il semble particulièrement intéressant de détailler, d'une part parce que le risque y étant très important, la fréquence des résultats anormaux est grande, d'autre part parce qu'elle porte sur un nombre suffisamment élevé de sujets (60 ouvriers).

Les résultats d'un examen hématologique pratiqué chez ces 60 sujets exposés au plomb sont les suivants :

Numération des G.R. :

plus de 4 M. dans 51 cas.
de 4 M. à 3 M. dans 8 cas.
inférieur à 3 M. dans 1 cas.

Taux d'hémoglobine :

compris entre 100 et 80 % dans 42 cas.
compris entre 80 et 60 % dans 16 cas.
inférieur à 60 % dans 2 cas.

Valeur globulaire :

supérieure à 0,9 dans 44 cas.
comprise entre 0,9 et 0,8 dans 15 cas.
comprise entre 0,8 et 0,7 dans 1 cas.

H.G.B. : cat. I.	15 cas.
cat. II.	23 cas.
cat. III.	18 cas.
cat. IV.	4 cas.

Ces H.G.B. étaient distribuées de la façon suivante :

— *En fonction de la numération :*

plus de 4 M. :	14 I. ; 20 II. ; 15 III. ; 2 IV.
de 4 M. à 3 M. :	1 I. ; 3 II. ; 3 III. ; 1 IV.
moins de 3 M. :	0 I. ; 0 II. ; 0 III. ; 1 IV.

— *En fonction de l'hémoglobine :*

plus de 80 % :	14 I. ; 16 II. ; 11 III. ; 1 IV.
de 80 à 60 % :	1 I. ; 7 II. ; 6 III. ; 2 IV.
moins de 60 % :	0 I. ; 0 II. ; 1 III. ; 1 IV.

On peut tirer de ces chiffres les conclusions suivantes :

— D'une part, la sensibilité extrêmement grande du test H.G.B., celles-ci existant en nombre élevé non seulement chez des sujets ayant un chiffre de G.R. et d'Hb anormaux, mais également chez des sujets ne présentant pas de modifications de ces chiffres, et chez lesquels ce pourcentage important de H.G.B. est le seul signe révélant une imprégnation saturnine.

— D'autre part, la fréquence de la diminution du chiffre de Hb bien supérieure à celle du nombre des G.R. (16 sujets ayant une valeur inférieure à 0,9 et 44 sujets une valeur globulaire comprise entre 0,9 et 1). Si l'on rapproche ces faits de ceux rapportés dans l'observation de BEXARD et GAGDOS, il semblerait qu'une intoxication brutale aiguë entraînerait une chute de G.R. supérieure à la chute de Hb et une anémie normochrome ou même fréquemment hyperchrome, alors que dans une imprégnation chronique l'action du plomb se traduit surtout par une augmentation des H.G.B. et une diminution de Hb, et beaucoup moins fréquemment par une diminution de G.R., ce qui entraîne un chiffre de G.R. normal ou diminué, mais une valeur globulaire toujours inférieure à 1, et beaucoup plus fortement hypochrome que dans les cas d'intoxications cliniques, où la valeur globulaire est en général comprise entre 1 et 0,9.

Dans la question assez fortement controversée de l'utilité de la numération globulaire, en matière de dépistage, cette enquête conduit à penser que :

— Le test le plus sensible, en matière de prévention, est l'augmentation des H.G.B., cet avis étant partagé par ALBAHARY, DUVOIR, FABRE et DEROBERT, GAULTIER, HADENGUE et COLIN.

— Venant à la seconde place, au point de vue sensibilité, existe fréquemment une baisse du taux de Hb, alors même que le chiffre de G.R. est normal, cette diminution du pourcentage de l'Hb ayant donc une grande importance pour la surveillance du saturnisme (LANE).

— Enfin, le chiffre de G.R. semble être le dernier à réagir au toxique, sa diminution étant à la limite de l'imprégnation et de l'intoxication saturnine.

II. — CYTOLOGIE DES HÉMATIES

Dans les modifications des G.R. au cours de l'anémie saturnine, se placent en premier lieu les H.G.B. Leurs caractéristiques ont déjà été envisagées. Elles sont pratiquement toujours présentes, et ce sont elles qui permettent d'affirmer l'étiologie saturnine de l'anémie. D'après les chiffres de H.G.B. trouvés chez les 27 sujets hospitalisés et présentant une anémie isolée ou associée à d'autres signes, il semble exister un parallélisme assez étroit entre l'intensité de l'anémie et le nombre de H.G.B. Les H.G.B. sont toujours très nombreuses chez les sujets qui ont une chute de G.R. importante ; leur taux est plus modéré quand la diminution des G.R. est relativement faible.

Les modifications dans la forme (poikilocytose), la taille (anisocytose) et la coloration (polychromatophilie) des hématies, ont été signalées par de nombreux auteurs :

La poikilocytose semble bien le phénomène prédominant ; les déformations globulaires sont extrêmement marquées, en ellipse, en raquette, en trèfle, atteignant aussi bien les H.G.B. que les G.R. normaux. Certains globules sont, non pas ovales, mais ronds, extrêmement denses, d'apparence bombée, et semblent être des sphérocytes. A ces malformations, il faut ajouter la présence fréquente, sur laquelle on reviendra plus loin, de cellules-cibles.

L'anisocytose est moins frappante, et n'existe pas toujours. Pour certains auteurs, l'anémie saturnine est normochrome et normocytaire (FLORIS, MUNTONI et CAU) ; pour SAITA, FIOCCHI et CATTEANO il existe fréquemment, à côté de l'anémie normochrome normocytaire, une anémie hypochrome macrocytaire, et ils considèrent que l'anisocytose est toujours très marquée.

En fait, il semble que l'anémie saturnine soit dans son ensemble normocytaire, avec un faible contingent anisocytaire, soit dans le sens de la macrocytose qui est le plus souvent constituée par des G.R. très hypochromes et fréquemment porteurs de granulations basophiles, soit par des G.R. microcytaires souvent hyperchromes, en nombre très peu important, et qui n'ont que rarement des granulations.

La polychromatophilie est extrêmement fréquente : une lame d'anémie saturnine frappe souvent par la différence de coloration des globules, les uns étant extrêmement pâles,

et beaucoup plus hypochromes que ne le donnerait à penser la valeur globulaire, d'autres de coloration normale, d'autres enfin plus ou moins intensément basophiles, parmi lesquels on peut ranger des hématies à granulations floues, différentes des H.G.B. (hématies poussiéreuses).

Presque tous les auteurs s'accordent sur la constance de ces trois modifications au cours de l'anémie saturnine.

D'autres anomalies globulaires peuvent se voir : des globules rouges nucléés ont été signalés,⁴ mais s'ils ont bien été retrouvés dans l'intoxication expérimentale du cobaye, on ne les a pas vus dans l'intoxication humaine. Par contre, les anneaux de CABOT sont fréquents, en particulier dans le protoplasme d'hématies polychromatophiles ou dans celui des H.G.B. ; plus rarement peuvent se voir des corps de JOLLY.

La réticulocytose périphérique et médullaire a été fréquemment signalée. Pour FLECKEL, elle constitue, en association avec la polychromatophilie, le signe le plus précoce et le plus constant de l'intoxication par le plomb, où elle précède l'apparition des H.G.B.. WHITBY et BRITTON, constatent une relation étroite entre le pourcentage des réticulocytes et la somme des pourcentages des H.G.B. et des cellules polychromatophiles, les réticulocytes apparaissant plus précocément. Il est possible que le comptage sur fond noir révèle, à côté des H.G.B. ces réticulocytes. LAMBIN, mentionne la fréquence de poussées réticulocytaires importantes dans l'intoxication expérimentale. CASTELLINO, GRAZIANI et ESSA, font de cette réticulocytose périphérique soit une réaction de l'activité médullaire, soit une action directe du plomb sur le système réticulo-endothélial.

Dans les cas de saturnisme (dépistage ou clinique) qui ont été mentionnés plus haut, les réticulocytes n'ont pas été recherchés systématiquement : ils ne l'ont été que dans une dizaine de cas, portant tous chez des sujets hospitalisés, et les résultats ont toujours été sensiblement normaux, allant de 1 à 2 %, 1 seul cas fournissant un chiffre de 5 %. Pourtant ces sujets étaient tous des intoxiqués, avaient tous des H.G.B. en nombre important (5 cat. IV).

Cette étude n'a pas été poursuivie étant donné les difficultés techniques que représente la coloration vitale des réticulocytes, qui la rend impossible à pratiquer de façon courante dans le dépistage du saturnisme. D'ailleurs, si certains auteurs signalent une augmentation de la réticulocytose, d'autres travaux confirment les chiffres trouvés chez les 10 hospitalisés, en montrant une réticulocytose normale ou même diminuée (FLORIS, MUNTONI et CAU).

Les cellules cibles représentent une modification particulière du G.R. qui est aplati, a une membrane plissée,

déprimée en son centre, et qui se présente, sur lame, comme un globule en cocarde, à centre et périphérie foncés, séparés par un anneau plus clair : ils n'existent pas dans le sang normal. Ils ont été signalés par certains auteurs (CASTELLINO et coll.) au cours du saturnisme.

Cl. MOURIQUAND a précisé le pourcentage de cellules cibles sur 15 lames appartenant à 10 intoxiqués par le plomb, et 5 suspects. Parmi ces derniers, chez 3 sujets ayant des H.G.B. (cat. II ou III), les taux étaient de 2 %, 5 %, 6 %, et chez 2 ouvriers n'ayant pas d'H.G.B., de 1 % et 38 %. Parmi les hospitalisés, un n'ayant pas d'H.G.B. n'avait pas de cellule cible (nephrite), un présentant un chiffre modéré (cat. II) avait 18 % de cellules cibles, deux appartenant à la cat. III avaient 7 %, et 6 de la catégorie IV, 2 %, 5 %, 5 %, 6 %, 8 %, 11 %.

Il n'y a donc aucun parallélisme entre le taux des cellules cibles et celui des H.G.B. de même que le nombre des G.R.

L'absence de spécificité de ces éléments est flagrante, le pourcentage le plus élevé étant observé chez un ouvrier n'ayant aucun stigmate de saturnisme. Mais parmi les intoxiqués, un seul n'avait pas de cellules cibles, et ces dernières sont fréquentes au cours du saturnisme, qu'il s'agisse d'imprégnation ou d'intoxication vraie.

On pourrait rattacher ces phénomènes à une atteinte de la membrane du G.R. par le toxique : sa signification serait identique à celle de l'augmentation de la résistance globulaire, signalée dans la littérature.

Les sidérocytes sont des hématies dans lesquelles la coloration spécifique au bleu de Prusse révèle un ou plusieurs petits grains de fer : GRUXEBERG donna le nom de sidérocytes à ces hématies (1941). On peut en rencontrer au cours de l'anémie saturnine, mais ils ont une importance et une fréquence beaucoup moins grandes que celles de l'augmentation des sidéroblastes médullaires et du taux du fer sérique qui seront étudiés plus loin. CASE, en 1945, a étudié le nombre de ces sidérocytes dans le sang des saturnins, et leur attribue une valeur pour estimer le degré d'absorption du plomb par l'organisme (cité par LANE).

En résumé, les modifications de la cytologie des hématies dans l'anémie saturnine, sont extrêmement fréquentes et importantes, et tout particulièrement des déformations globulaires variées et presque constantes. En second lieu, viennent la polychromatophilie et l'amisocytose. Les cellules-cibles constituent une déformation particulièrement fréquente, ainsi que l'ont montré les recherches de MOURIQUAND.

mais malheureusement non spécifique. La question des réticulocytes, fréquemment cités dans la littérature, n'a pu être suffisamment étudiée, pour qu'il soit possible d'affirmer ou de nier l'augmentation de ces éléments dans l'anémie saturnine. Enfin, les troubles du métabolisme de l'hémoglobine, qu'on retrouvera plus loin, apparaissent déjà sous la forme d'un taux inhabituel de sidérocytes, retrouvé avec une certaine fréquence chez ces sujets.

III. — LE MYÉLOGRAMME

La question du myélogramme dans le saturnisme étant traitée dans le chapitre précédent, sera envisagée très brièvement. Les modifications caractéristiques sont particulièrement importantes dans l'anémie saturnine.

— Sur 8 cas d'anémie saturnine isolée, P. MOREL, a répondu en affirmant le saturnisme dans 7 cas, et n'a répondu saturnisme douteux que dans 1 seul cas (anémie dépistée chez un sujet alcoolique travaillant depuis 35 ans au plomb et qui fit quelque temps après une poussée de néphrite hypertensive).

Sur 13 cas d'anémies associées à une colique de plomb, le diagnostic de saturnisme a été posé de façon formelle d'après l'aspect du myélogramme dans 8 cas, n'a pas montré de signes typiques dans 3 cas, et a été douteux dans 2 cas.

Outre le trépied des signes médullaires qui se montrait fréquemment au complet, en particulier dans le cas d'anémie isolée, il fallait noter l'abondance des H.G.B. médullaires parallèle dans la plupart des cas à leur pourcentage élevé dans le sang périphérique. Dans un seul cas le pourcentage était faible dans le sang périphérique (800 pour 1 million) et très élevé dans le sang médullaire (8.400 pour 1 million).

Outre ces modifications cytologiques, la recherche des sidéroblastes, étudiée dans le chapitre précédent, a montré une augmentation de ces éléments.

L'intérêt de l'examen de l'étalement médullaire nous paraît primordial, tant au point de vue diagnostique que par les hypothèses pathogéniques qu'il soulève.

IV. — TESTS BIOLOGIQUES

1° Tests d'Hémolyse.

La nature hémolytique de l'anémie saturnine ayant été fréquemment invoquée dans sa pathogénie, les tests d'hémolyse ont été recherchés par de nombreux auteurs avec des résultats contradictoires. Pour CANTAROW et TRUMPER, cette anémie est bien hémolytique, ainsi que le prouvent l'augmentation de la bilirubinémie et de l'urobilinurie, le dépôt d'hemosidérine au niveau des tissus et l'excrétion de porphyrine dans les urines et dans les selles. Mais cette anémie a la caractéristique, si elle rend les G.R. plus fragiles aux traumatismes circulatoires, d'augmenter leur résistance en solution hypotonique, ce qui fait qu'on aboutit paradoxalement à une anémie hémolytique avec résistance globulaire augmentée. Cette augmentation de la résistance globulaire est retrouvée par VELICOGNA dans le saturnisme expérimental, et seulement dans l'intoxication expérimentale aiguë pour FABRINI. FULLERTON note une modification de la fragilité globulaire parallèle au taux de H.G.B.. Par contre, d'autres auteurs ne retrouvent dans l'anémie saturnine qu'un facteur hémolytique modéré : c'est le cas de WINTROBE pour lequel, si une anémie hémolytique franche, avec ictère, est extrêmement rare dans le saturnisme, une destruction globulaire augmentée à un degré modéré existe en permanence. Pour FLORIS, MUNTONI et CAU, il n'y a pas de modification représentative de la résistance globulaire osmotique et les tests d'hémolyse sont négatifs. Ces derniers résultats concordent avec ceux qui ont été obtenus dans 10 cas d'anémie saturnine, isolée ou associée à une colique de plomb, pour lesquels un bilan d'hémolyse a été établi dans le service du Professeur CROIZAT. Ce bilan comprenait la recherche de facteurs hémolytiques :

- globulaires : résistances osmotique, mécanique, acide.
- sériques : recherche des agglutinines complètes, en sérum physiologique, à froid et à chaud (iso et auto-agglutination), recherche des agglutinines incomplètes, en milieu albumineux, à froid et à chaud (iso et auto-agglutination), test de COOMBS, recherche de l'agglutination spontanée sur lame ; enfin étude des hémolysines chaudes par la technique de HEILMEYER, diphasiques par le test de DONATH LANDSTEINER.

Dans ces 10 cas, aucun test d'hémolyse positif n'a été trouvé : dans deux d'entre eux, la résistance globulaire osmotique était légèrement augmentée.

2° Dosage du Fer sérique.

Les recherches entreprises à ce sujet sont peu nombreuses : GRAZIANI, FUSCO et ROSSI, avaient étudié expérimentalement le comportement du fer sérique dans l'intoxication saturnine du lapin. GRAZIANI et PRADER avaient noté une augmentation du fer sérique dans l'intoxication saturnine humaine. MAC FADZEAN et DAVIS avaient également dosé le fer libre et le fer intra-globulaire chez l'homme intoxiqué par le plomb.

Le dosage du fer sérique a été effectué sous la direction du Professeur Agrégé CREYSSEL, chez 12 sujets (Technique de HEILMEYER et PLOTTNER, modifiée par G. SCHAPIRA, DREYFUS et F. SCHAPIRA).

Trois d'entre eux ne présentaient pas de signes cliniques d'intoxication, mais un examen hématologique pratiqué lors du dépistage à l'usine avait montré un taux assez élevé de H.G.B. associé à un chiffre de G.R. faible pour deux d'entre eux :

3 M. 8 G.R. 70 % Hb 1.300 H.G.B./l M. pour l'un.

3 M. 7 G.R. 66 % Hb 1.600 H.G.B./l M. pour l'autre.

et un taux extrêmement élevé pour le troisième :

4 M. G.R. 73 % Hb 6.400 H.G.B./l M.

Leur taux de fer sérique était respectivement de 185 gammas, 166 gammas et 216 gammas pour 100 cmc. de sérum.

Les autres dosages furent effectués chez des sujets hospitalisés dont 4 présentaient une anémie saturnine (dont une associée à une parésie des extenseurs), 3 présentaient une anémie associée à une colique de plomb (et dans un cas à une paralysie radiale), 1 présentait une néphrite hypertensive associée à une anémie, 1 présentait une colique de plomb pure, sans anémie.

En admettant, pour le taux du fer sérique, la limite supérieure de la normale à 150 gammas, pour 100 cmc. de sérum, les chiffres ont été trouvés :

— normaux dans deux cas : 116 gammas et 156 gammas ;

— légèrement augmentés dans 2 cas : 166 et 175 gammas ;

(ces 4 malades présentaient une anémie pure).

— très augmentés dans 4 cas : 200 gammas (colique plus anémie), 208 gammas (colique plus anémie), 236 gammas (colique), 260 gammas (néphrite plus anémie) ;

— diminués dans un seul cas : 70 gammas (colique plus anémie). Ce malade était un ulcéreux et il est probable que de petites hémorragies d'origine digestive étaient responsables de cette diminution du fer sérique. Un second dosage effectué deux mois après donnait un chiffre normal de 142 gammas.

Chez 4 des sujets hospitalisés, un deuxième dosage montrait l'évolution suivante :

175 gammas	à	126 gammas	8 jours après,
200	»	à 200	» 2 mois après,
208	»	à 160	» 1 mois après,
260	»	à 107	» 2 mois après.

Le sujet chez lequel s'était maintenu le même taux avait repris le travail dangereux après sa sortie de l'hôpital et présentait un chiffre de G.R. inférieur à 4 millions et un pourcentage élevé de H.G.B.

Les autres chiffres montrent le retour progressif du fer sérique à la normale.

A propos de ces chiffres, on n'a pu mettre en évidence aucun parallélisme entre le taux de fer sérique d'une part, le taux des H.G.B. et le chiffre des G.R. et de l'hémoglobine d'autre part ; en particulier, la diminution du taux du fer sérique chez les 3 sujets signalés précédemment s'était accompagnée une fois d'une amélioration de l'anémie et deux fois d'une aggravation discrète de celle-ci.

V. — EVOLUTION DE L'ANÉMIE SATURNINE

L'évolution de l'anémie saturnine est assez difficile à préciser. S'il s'agit, le plus fréquemment, d'une anémie modérée, il est curieux de constater que la remontée de globules rouges est lente, et que ces sujets peuvent garder très longtemps un taux de G.R. inférieur à 4 millions. Dans d'autres cas, au contraire, l'anémie disparaît rapidement, alors même qu'elle a été relativement sévère. Pour DESOILLE, TARA et VACHER, si la remontée des G.R. est rapide, cette remontée est toujours précédée de la disparition de H.G.B. qui est donc le premier test d'amélioration.

(3)

Sur les 27 cas d'anémie qui ont été suivis à l'Hôpital, on a constaté les résultats suivants :

— Dans 9 cas, le retour à un chiffre de G.R. supérieur à 4 millions avec augmentation à peu près parallèle du taux de Hb a eu lieu dans un délai allant de 15 jours à 1 mois.

— Dans 11 cas, le retour à la normale s'est effectué en un temps allant de 1 à 3 mois.

— Enfin, dans 7 cas, le temps de restauration a été supérieur à 3 mois, mais ne dépassait pas 6 mois, sauf dans 1 seul cas où 1 an après soustraction de risque le chiffre de G.R. était encore inférieur à 4 millions mais ne s'accompagnait pas de H.G.B. (on n'a pu obtenir de notions sur le taux de G.R. qu'avait le sujet antérieurement à son intoxication).

On n'a pu mettre en évidence de relation entre le temps de réparation de l'anémie et la gravité de cette anémie. Au contraire, certaines formes brutales s'étant accompagnées d'une chute importante et rapide de G.R. (cette chute ayant lieu très fréquemment quelques jours après la colique de plomb) ont régressé très rapidement, alors que d'autres formes, plus modérées, et d'allure plus chronique, ont résisté beaucoup plus longtemps.

Les H.G.B. diminuent en parallélisme assez étroit avec la remontée des G.R. Cependant, il est fréquent de constater la rémanence lointaine d'un pourcentage assez élevé de H.G.B. (de 1.000 à 1.500 pour 1 million) alors que les chiffres de G.R. et de Hb sont redevenus normaux, et que le sujet n'a pas repris son travail. Par contre, le myélogramme se nettoie beaucoup plus rapidement que la lame de sang, et des sujets chez lesquels persiste encore un taux faible de G.R. et un taux élevé de H.G.B. présentent un myélogramme qui est redevenu pratiquement normal. Dans un cas, le myélogramme s'est normalisé en 1 mois, alors que l'anémie n'a disparu qu'au bout de 4 mois.

Il est difficile d'établir de façon formelle les rôles respectifs de la thérapeutique et de la cessation de l'exposition au risque dans l'amélioration de cette anémie saturnine. Pour certains (TARA), seul compte l'éloignement du toxique pour le rétablissement du chiffre des G.R. De fait, il semble bien en effet que la thérapeutique soit secondaire.

La thérapeutique anti-anémique classique : vitamines B 12, extraits hépatiques, fer, est souvent prescrite. L'emploi du fer semble illogique, puisque la plupart des sujets en présentent en excès (augmentation du fer sérique, du fer médullaire) et qu'en outre l'anémie n'est jamais fortement

hypochrome. Certains en manquent pourtant, c'était en particulier le cas pour un sujet ayant fait une anémie retardée, déclanchée par la prise de quantité importante de bicarbonate, 10 ans après la cessation du contact au plomb.

La vitamine B 12 préviendrait, en outre, une élimination excessive de coproporphyrines selon FRANK, LACHNIT, NEYMAIR.

Le B.A.L. a été accusé d'accidents dont la réalité ne fait pas de doute : nous l'avons utilisé à doses prudentes (100 milligrammes par jour pendant au moins 5 jours), et dans ces conditions, n'avons pas observé d'incidents. L'effet thérapeutique a paru net, en particulier sur les manifestations douloureuses résiduelles abdominales, faisant suite à la colique de plomb, manifestations non classiques, mais assez fréquentes. La guérison hématologique semble accélérée d'après les résultats rapportés plus haut.

Le traitement uniquement calcique, actif sur les accidents aigus, paraît avoir une action hématologique discutable : la moyenne du retour à la normale des examens de sang serait de 4 à 5 mois d'après WILENTZ.

Le citrate de soude a été utilisé par plusieurs auteurs ; SHIELDS et ses collaborateurs estiment que son absorption à la dose de 5 g, ingérés trois fois par jour, entraîne une amélioration rapide des signes cliniques et une élimination urinaire importante de plomb ; mais le taux de H.G.B. n'est pas modifié les premiers jours, parfois même, est augmenté, le retour à la normale des altérations sanguines s'effectuant en 2 semaines à 2 mois. Expérimentalement, MOESCHLIN et SCHECHTERMAN estiment que les troubles sanguins sont nettement plus accentués chez les animaux témoins ou traités au B.A.L. que chez ceux traités au citrate.

D'autres agents mobilisateurs du plomb, tels E.D.T.A. (éthylène diamine tétraacétate), ou ses sels de calcium ont été utilisés aux Etats-Unis ; nous n'en avons pas d'expérience personnelle. Ce produit se prescrit par voie intraveineuse : 1 g le premier jour, 2 g les autres jours, ou per os : 30 milligrammes par kilog de poids, deux fois par jour (sels de calcium) ; il y aurait une élimination parfois brutale de plomb dans les urines et une diminution rapide des signes sanguins, d'après SIDBURY, BYNUM, FETZ.

A côté des formes habituelles de l'anémie saturnine, anémie modérée à réparation rapide (en quelques mois), l'existence de formes traînantes, restant fixées entre 3.800.000 et 3.900.000 G.R. sans qu'il soit possible de leur faire franchir le seuil de 4 millions malgré la thérapeutique anti-anémique classique associée à des transfusions, pose le problème de facteurs favorisant la persistance et même l'apparition d'une telle anémie. Ces formes traînantes sont

particulièrement fréquentes chez les sujets dyspeptiques ou ulcéreux, prenant de fortes doses de bicarbonate de soude.

L'association de saturnisme et d'ulcère gastrique a des conséquences aggravantes indéniables sur cette intoxication et en particulier sur l'anémie. Semblent jouer un rôle, la maladie gastrique et le traitement habituel par le bicarbonate de soude ; l'action de ce dernier corps, mobilisant d'une part le plomb fixé dans l'organisme, et favorisant d'autre part son absorption est classique. Il paraissait responsable d'une anémie saturnine typique survenue quatre ans après l'arrêt du travail dangereux ; notre attention avait été attirée, dans ce cas, par le fait que le bicarbonate de soude, lorsqu'il était pris en grosse quantité, déclenchait une constipation opiniâtre. La déperdition sanguine, banale dans l'ulcère, existant aussi dans d'autres affections telles les hémorroïdes peut jouer un rôle. Enfin, nous avons pu observer une anémie chez un sujet gastrectomisé pour ulcère, et exposé professionnellement au plomb ; mais il n'existait aucun stigmate de saturnisme et les mêmes troubles sanguins persistaient un an après l'abandon du travail dangereux : l'intervention chirurgicale était, évidemment, seule responsable des modifications hématologiques. Ces particularités doivent être connues du médecin du travail chargé d'apprécier l'aptitude d'un ouvrier à un travail exposant au risque saturnin.

Outre l'évolution immédiate de l'anémie dans les mois qui suivent l'intoxication, et pendant lesquels le sujet n'est plus exposé au plomb, il faut envisager l'évolution ultérieure de l'anémie après la reprise du travail dangereux, et qui pose certains problèmes. En effet, si chez certains sujets l'intoxication qui s'est traduite par une chute des G.R. et qui a entraîné un arrêt momentané du travail, reste un accident unique et ne se reproduit plus malgré la reprise du même travail (cette reprise n'ayant été autorisée que lorsque les chiffres de G.R. et de H.G.B. sont redevenus normaux), chez d'autres sujets, il y a, du fait de la première intoxication, une sensibilisation au plomb telle que la reprise du travail, effectuée pourtant avec les restrictions ci-dessus, entraîne une réapparition presque immédiate d'un pourcentage élevé de H.G.B. suivi rapidement par une nouvelle chute des G.R. et de l'hémoglobine, cette seconde atteinte étant souvent plus sévère que la première. La guérison définitive ne peut alors s'obtenir que par une soustraction, également définitive, au risque. De toute façon, des sujets, ayant dans leurs antécédents une anémie due au plomb, et ayant repris le travail dangereux, doivent faire l'objet d'une surveillance hématologique particulièrement soignée, étant donné le risque plus grand encouru par ces sujets du fait de leur première atteinte.

Ces constatations confirment l'intervention d'un double facteur dans les troubles hématologiques saturnins : l'agresseur métallique, la susceptibilité individuelle ; il est, habituellement, impossible de préciser le degré de cette dernière, notion qui serait fort utile pour le médecin du travail.

VI. — PATHOGÉNIE DE L'ANÉMIE SATURNINE

La pathogénie de l'anémie saturnine est complexe et non encore complètement élucidée. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte, expliquant les divergences d'opinion entre les auteurs.

Le plomb, en effet, paraît avoir une triple action :

- altération dans la formation de l'hémoglobine, élément dominant de l'anémie saturnine ;
- insuffisance de l'hématopoïèse médullaire ;
- action hémolytique sur les globules rouges formés.

Les difficultés de cette étude proviennent des réactions expérimentales, variables, d'après CANTAROW et TRUMPER, suivant les espèces animales, les conditions d'intoxication, la sévérité de l'exposition.

En particulier, comme l'a montré FABRINI chez le lapin, l'altération sanguine est avant tout d'origine hémolytique dans les intoxications aiguës ; elle est surtout due à une insuffisance de l'hématopoïèse médullaire dans l'intoxication chronique. Chez l'homme également, il semble bien qu'intoxication aiguë ou chronique provoquent des anémies d'un type un peu différent.

DUESBERG admet qu'il existe trois variétés d'anémies saturnines : les anémies s'accompagnant de symptômes de régénération et en particulier réticulocytose, les anémies avec troubles de l'hématopoïèse, responsables d'une augmentation des porphyrines urinaires et d'une diminution des réticulocytes, les anémies aplasiques avec aplasie médullaire.

a) RÔLE DU PLOMB SUR LE MÉTABOLISME DE L'HÉMOGLOBINE.

Cette action du métal toxique représente certainement l'élément dominant de l'anémie saturnine et ce rôle est actuellement admis par la presque totalité des auteurs.

Dès 1938, RIMINGTON pensait que le plomb était responsable d'un blocage de l'entrée du fer dans l'anneau por-

phyrinique, expliquant secondairement l'excrétion importante de coproporphyrines dans l'urine des saturnins. KENCH, GILLAM, LANE (1942) confirment ces données, mais estiment toutefois que l'excrétion de la coproporphyrine III n'est pas suffisante pour expliquer le déficit en hémoglobine ; le plomb interviendrait tout au long des synthèses enzymatiques.

Les recherches personnelles effectuées ont mis en évidence une augmentation importante du fer sérique, et des sidéroblastes médullaires ; ces constatations sont en faveur de cette hypothèse en prouvant que le système hématopoïétique n'est plus capable d'utiliser le fer de l'organisme. Les altérations du taux d'hémoglobine plus importantes que celles du nombre de globules rouges sont également expliquées par cette pathogénie.

Il est certain que la formation chimique de l'hémoglobine est gênée par le plomb ; ce trouble représente, semble-t-il, la cause principale des troubles hématologiques observés. Mais cette altération métabolique retentit également sur la formation des globules rouges et sur la destruction des érythrocytes ainsi malformés.

b) INSUFFISANCE HÉMATOPOÏÉTIQUE PAR ACTION MÉDULLAIRE.

Mme LOUREAU, dans une série de recherches expérimentales, a montré qu'il existait un blocage de la moelle osseuse par disparition du facteur antipernicieux du foie chez les lapins intoxiqués. L'anémie saturnine serait du même type que l'anémie biernérienne ; un traitement par facteur antipernicieux améliorerait cette anémie toxique.

FLORIS, MXTOM, CAU sont partisans également de l'origine myélotoxique de l'anémie et estiment que l'hémolyse ne joue aucun rôle. Le myélogramme, en effet, montrerait des cellules rouges immatures dues à une action inhibitrice du toxique sur le parenchyme érythroblastique.

En fait, il semble bien que ces opinions ne soient pas confirmées par les travaux d'autres auteurs, et en particulier, par nos recherches personnelles ; l'examen d'étalement médullaire, montre, en effet, une réaction érythroblastique due, pour certains auteurs, à l'action directe du toxique sur la moelle, pour d'autres, à une réaction dégénérative secondaire à l'hémolyse périphérique.

Mais, fait important, on constate une altération des cellules de la série rouge qui ont l'aspect ferriprive classique, tel qu'il a, en particulier, été décrit par MM. REVOL et MOREL. Il est frappant de constater, sur l'étalement médullaire, l'association des lésions ferriprives et d'amas de fer non utilisé.

Les troubles de la synthèse de l'hémoglobine expliquent facilement cette malformation des érythrocytes. L'action pathologique est d'ailleurs complexe au point de vue cytochimique : pour AUB et REZNIKOFF, les sels solubles de plomb se transforment en triphosphate de plomb insoluble et inactif, avec libération d'acide ; pour d'autres, l'atteinte des globules rouges est due à la formation de diglycérophosphate.

Quoi qu'il en soit, il est certain que les globules rouges fabriqués sont altérés et plus fragiles que normalement.

c) L'ACTION HÉMOLYTIQUE.

Elle a été considérée de façon trop absolue par certains auteurs qui estiment, tel MAUGERI, que l'anémie saturnine serait exclusivement hémolytique : on constaterait une augmentation de la bilirubinémie, de la bilirubinurie, et de la stercobiline aussi bien d'ailleurs, dans les intoxications aiguës que dans les intoxications chroniques. L'altération de l'état colloïdal des globules rouges et la modification de la vitalité due à la combinaison du plomb avec les phosphates organiques, seraient responsables de cette hémolyse.

MAC FADZEAN et DAVIS (1949), ont prouvé expérimentalement cette action hémolytique chez le lapin dont les globules rouges défectueux sont détruits par la rate.

Le rôle de l'hémolyse a été nié par certains auteurs en se basant sur l'absence d'augmentation d'urobilinogène fécal et sur l'existence, dans les urines, de coproporphyrine III et non de coproporphyrine I, cette dernière étant seule symptomatique d'un syndrome hémolytique.

En fait, LANE a prouvé que l'augmentation considérable de coproporphyrine III s'accompagnait également d'une augmentation du type I et a prouvé qu'il existait en particulier une destruction rapide des hématies à granulations basophiles, mise en évidence par les modifications importantes et rapides de leur taux.

Actuellement, on admet une fragilité anormale des globules rouges, facilitant donc leur destruction.

SMITH, REZNIKOFF, FAIRHALL, en particulier, ont montré qu'exposés au plomb, les globules rouges deviennent plus fragiles, se fendillent, présentent une surface crénelée. Mais la résistance globulaire de ces cellules dans une solution hypotonique de chlorure de sodium est habituellement augmentée ; malgré ces symptômes, ces cellules sont plus fragiles que normalement et résistent moins bien aux traumatismes circulatoires.

AUB, en particulier, indique que l'action du plomb sur les globules rouges est double : d'une part, la cellule résiste

mieux à des changements de tension osmotique, d'autre part, elle se casse plus facilement qu'une cellule normale : tous ces phénomènes dépendent sans doute de l'altération de la surface des globules rouges, trouble dont l'importance paraît capitale dans le saturnisme.

Quoi qu'il en soit, ainsi que le dit Mixot, le plomb diminue la durée de vie des globules rouges circulants qui sont absorbés, dans ces conditions, par le système réticulo-endothélial : la réaction macrophagique médullaire, signalée précédemment, paraît être symptomatique d'une telle réaction.

Intérêt de l'hématologie du saturnisme en Médecine du Travail

Le plomb a donc une action presque constante sur le système hématopoïétique, et l'examen de sang représente un test fidèle de l'imprégnation saturnine. Sur le plan pratique, on doit envisager successivement la valeur :

des hématies à granulations basophiles,
de l'anémie,
du myélogramme,

dans le cadre de la Médecine du Travail.

LES HÉMATIES À GRANULATIONS BASOPHILES (H.G.B.). — Elles ont une valeur étiologique considérable ; lorsque les granulations basophiles sont assez grosses, nettement délimitées, l'aspect paraît pratiquement spécifique du saturnisme. Ceci est d'autant plus vrai que le nombre des globules rouges est plus proche de la normale et le taux de ces hématies anormales plus élevé.

Leur numération nécessite un long entraînement et une technique rigoureuse. Représentant l'état pathologique de certains globules rouges, il est infiniment plus logique de les compter par rapport aux érythrocytes plutôt que par rapport aux globules blancs ; une série de raisons paraît

militer en faveur de cette opinion et dans la plupart des pays, où de vastes recherches sur le saturnisme ont été réalisées ces deux dernières décades, tous les auteurs utilisent ce mode de numération. En France, les avis paraissent partagés ; mais la législation donne des valeurs en pourcentage de globules blancs.

Il est nécessaire d'insister sur les difficultés de cet examen, qui ne peut être effectué que par un hématologue entraîné à cette recherche ; des mois d'essais ont été nécessaires pour obtenir des chiffres identiques au cours de plusieurs numérations sur la même lame, condition indispensable pour donner une valeur scientifique aux H.G.B. On est obligé de dire que, dans la plupart des laboratoires, cet examen est sans valeur.

La valeur des H.G.B. doit être interprétée, comme d'ailleurs, tout symptôme biologique :

— leur absence n'élimine pas le saturnisme : en cas d'intoxication ancienne, les H.G.B. disparaissent après arrêt de l'exposition au plomb en 2 à 6 mois en moyenne ; ce test n'a aucune valeur diagnostique devant une atteinte saturnine ancienne, telles polynévrite et néphrite hypertensive, évoluant depuis plusieurs mois.

— par ailleurs, il n'y a pas toujours parallélisme étroit entre gravité de l'intoxication et taux des H.G.B. D'ailleurs, ce dernier peut varier rapidement et il est utile, dans les cas douteux, de faire plusieurs examens à quelques jours de distance. Dans certaines manifestations subaiguës, on peut ainsi assister à une poussée d'H.G.B. à la fin de l'épisode paroxystique clinique.

— le métabolisme du plomb est d'ailleurs mystérieux et mal connu ; en dehors des variations dans l'absorption, ce métal se fixe ou se libère dans l'organisme de façon imprévue comme le prouve en particulier l'observation des saturnismes retardés donnant des troubles plusieurs années après la fin de tout travail dangereux.

La comparaison avec les autres stigmates biologiques du saturnisme explique l'intérêt des H.G.B. :

— la porphyrinurie est un signe paraissant plus sensible : la valeur de recherche collective dans un atelier est indiscutable, mais pour un individu donné, les causes d'erreur sont infiniment plus importantes et l'intérêt diagnostique est nettement moindre.

— les dosages toxicologiques du plomb dans les urines ou dans le sang sont en principe spécifiques ; mais ces recherches sont difficiles et coûteuses. En outre, elles prouvent seulement l'absorption du plomb et ont encore moins de

valeur pathologique que les H.G.B. Il est frappant, d'ailleurs, de noter l'absence de parallélisme, non seulement entre ces signes et les tests sanguins, mais même entre le taux du plomb sanguin et du plomb urinaire. Si l'intérêt pour le diagnostic de l'intoxication chez un malade est précieux, la valeur dans le dépistage d'une collectivité en usine est plus discutable.

Il apparaît bien, à la lumière des travaux effectués, et en particulier de nos recherches, que les H.G.B. ont une valeur considérable.

Dans le diagnostic du saturnisme, elles furent trouvées au cours de toute intoxication subaiguë observée. Très souvent, leur présence a été le seul symptôme permettant de penser au saturnisme devant un tableau clinique très atypique, évoquant par exemple un néoplasme ; les recherches ultérieures ont toujours confirmé la valeur diagnostique de ces hématies.

Dans le dépistage et la prévention du saturnisme, cette méthode, relativement peu coûteuse, a un intérêt capital.

— Toute augmentation, chez un ouvrier, doit entraîner une enquête pour vérifier une modification des conditions de travail, une négligence de l'hygiène corporelle. Un taux dépassant 2500 H.G.B. pour 1 million de globules rouges doit faire suspecter l'apparition proche d'accidents saturnins et entraîner une mutation du sujet.

— L'étude du taux moyen des H.G.B. chez les ouvriers d'un atelier donne des précisions sur le risque saturnin : toute modification de ce taux permet de connaître les variations du risque collectif d'intoxication et d'apprécier, par exemple, l'efficacité des méthodes de prévention mises en œuvre.

On doit signaler que dans les recommandations concernant les visites médicales effectuées en vertu de l'article 11 du décret du 11/12/48 concernant la prévention du saturnisme ; il est indiqué que doivent être considérés comme suspects les sujets ayant plus de 10 H.G.B. pour 100 leucocytes : un tel taux paraît, à la lumière de nos résultats, beaucoup trop bas.

Il est précisé, dans ce texte, que lorsque ces signes s'accompagnent de signes cliniques, les sujets sont considérés comme inaptes. En l'absence de troubles cliniques, les examens seront refaits après échéance de 15 à 30 jours. En cas d'accentuation des signes précités, les sujets seront considérés comme inaptes. Une telle législation paraît difficile à appliquer dans certains cas. Il en est par exemple ainsi dans l'usine de métallurgie du plomb citée dans cette

thèse où les trois quarts du personnel auraient dû être considérés comme inaptes.

L'ANÉMIE SATURNINE est habituellement modérée ; elle est discrètement hypochrome et ne présente aucun caractère de gravité clinique. Les examens pratiqués montrent l'importance et la fréquence des malformations des érythrocytes. Les tests d'hémolyse sont normaux. Mais il existe habituellement une augmentation du fer sérique et des sidéroblastes de la moelle prouvant que l'organisme utilise mal le fer.

Il est vraisemblable que ce trouble hématologique dans la formation de l'hémoglobine explique à la fois la diminution du chiffre de cette dernière plus précoce et plus accentuée que la diminution des globules rouges, l'augmentation du fer sérique et l'augmentation des coproporphyrines urinaires.

Une anémie modérée est le témoin habituel de toute intoxication sévère par le plomb ; elle est d'ailleurs fréquemment associée à toute augmentation importante des H.G.B. Elle est une preuve complémentaire d'une imprégnation importante de l'organisme par ce métal et elle représente un élément supplémentaire pour demander une éventuelle mutation ; quoique habituellement bénigne, et d'une gravité nullement comparable à l'anémie benzolique, il semble qu'un chiffre de globules rouges inférieur à 3.500.000 doive imposer l'arrêt du travail.

Cette anémie guérit habituellement de façon spontanée dès que cesse l'exposition au plomb ; la guérison survient plus ou moins rapidement à des dates variant en moyenne d'une semaine à deux mois. L'effet de la thérapeutique est difficile à apprécier dans ces conditions ; le B.A.L. à doses prudentes, contrairement à l'opinion classique, paraît avoir un effet favorable. Le sel de calcium, le citrate de soude, ont également un certain intérêt. Il est à noter que le bicarbonate de soude paraît aggraver ces troubles, ce qui explique, en partie tout au moins, la sévérité de l'association avec les ulcères gastro-duodénaux.

LE MYÉLOGRAMME, dans l'anémie saturnine, et même parfois au cours d'imprégnation sans diminution nette du nombre des globules rouges, présente une série de modifications caractéristiques : en dehors de la réaction érythroblastique et des lésions ferriprives des érythroblastes, on y voit des hématies à granulations basophiles en nombre habituellement plus élevé que dans le sang périphérique, des érythroblastes à granulations basophiles, des érythrocytes géants, vacuolés, en voie de dégénérescence et une réaction macrophagique typique avec inclusion de débris arrondis foncés.

- trempe au plomb et tréfilage des aciers trempés au plomb ;
- métallisation au plomb par pulvérisation :
 - fabrication et manipulation des oxydes et sels de plomb ;
- préparation et application de peinture, vernis, laques, encres, mastics, enduits à base de composés de plomb ;
- grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères ;
- fabrication et application des émaux plumbeux ;
- composition de verres au plomb ;
- glaçures et décoration des produits céramiques au moyen de composés de plomb ;
- fabrication et manipulation du plomb tétra éthyle, préparation des carburants qui en contiennent, nettoyage des réservoirs contenant ces carburants.

Les textes légaux ont donc accordé aux lésions hémato-logiques du saturnisme une place importante tant dans la réparation que la prévention ; ils n'ont fait que confirmer l'intérêt capital de ces manifestations dans l'étude médicale de l'intoxication saturnine.

CONCLUSIONS

1. — L'intoxication par le plomb atteint électivement le système hématopoïétique ; toute absorption importante de plomb, toute intoxication subaiguë saturnine s'accompagnent de modifications hématologiques.

2. — Une technique rigoureuse est nécessaire pour mettre en évidence les hématies à granulations basophiles (H.G.B.) ; la coloration au May-Grunwald-Giemsa permet de les identifier aisément sous forme de globules contenant des granulations en nombre limité, nettement isolées, et de coloration foncée. Elles se distinguent ainsi des hématies à granulations très fines, mal délimitées, appelées « hématies poussiéreuses », mises en évidence par certaines techniques spéciales, en particulier l'examen à l'ultra microscope, et dont la valeur étiologique est bien moindre.

Les H.G.B., en effet, paraissent caractéristiques de l'intoxication saturnine. Leur spécificité est d'autant plus grande que leur nombre est plus élevé et que le chiffre des globules rouges est normal.

3. — Le pourcentage de ces hématies anormales doit être logiquement rapporté à celui des globules rouges et leur chiffre donné par rapport à un million de G.R. normaux.

L'interprétation des résultats doit toutefois se faire avec prudence.

Leur absence élimine un saturnisme aigu ou subaigu ; mais, disparaissant en quelques mois, elles n'ont pas cette même valeur au cours des accidents séquellaires.

Du point de vue de la prévention, un taux inférieur à 1000 pour 1 million de G.R. signe habituellement une imprégnation discrète et justifie une surveillance particulière de la part du médecin d'entreprise. Un chiffre supérieur à 2500 pour un million de G.R. doit faire craindre l'apparition d'accidents cliniques et imposer une mutation de travail.

Les résultats obtenus pour l'ensemble du personnel, permettent d'apprécier avec exactitude l'importance du ris-

que saturnin auquel il est exposé dans un atelier, une entreprise et même une profession déterminée.

4. — L'anémie saturnine est en général modérée, souvent discrètement hypochrome ; elle accompagne les manifestations aiguës telles que coliques de plomb sévères ; elle peut être isolée. Son évolution paraît bénigne ; pourtant, un taux de G.R. inférieur à 3.500.000 doit faire conseiller un arrêt de travail.

5. — Le myélogramme au cours de cet accident a un aspect cytologique particulier ; les H.G.B. sont en général plus nombreuses dans l'étalement médullaire que dans l'étalement périphérique, preuve de leur origine centrale ; surtout les érythroblastes à granulations basophiles, les érythrocytes vacuolaires, la réaction macrophagique associée, représentent un trépied dont la valeur diagnostique paraît capitale à la lumière des recherches effectuées.

6. — La pathogénie de cette anémie est complexe ; un trouble de la formation de l'hémoglobine a une importance prédominante : le fer ne peut se fixer sur la molécule porphyrine ; cette particularité explique l'hypochromie modérée, mais fréquente et l'aspect ferriprive des érythroblastes contrastant avec une élévation du fer sérique et des sidéroblastes médullaires, et associés à une augmentation des coproporphyrines urinaires.

Le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
P. MAZEL

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 18 Juin 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

Seuls sont rapportés, dans cette bibliographie, les ouvrages ou articles que nous avons pu consulter ; lorsque nous avons pu nous procurer seulement une analyse, est indiqué le nom du journal où a paru cette dernière.

Ce travail concerne surtout les références des dix dernières années ; les travaux antérieurs sont cités, en majeure partie, dans l'ouvrage classique de CANTAROW et TRUMPER.

ALBAHARY C. — Hématologie du saturnisme.

Concours Médical, 1943, 11, 887.

- L'origine médullaire des hématies ponctuées et l'origine cytoplasmique des ponctuations basophiles.

Recueil des Travaux de l'Institut National d'Hygiène, 1945, 2, 1.

Sang, 1944, 16, 341.

- Coproporphyrinurie saturnine et ponctuation basophile des hématies.

Arch. Mal. Prof., 1950, 11, 192.

- L'hématie à granulations basophiles (hématie ponctuée). Discussion des méthodes de recherches valables dans le dépistage du saturnisme.

Sang, 1953, 24, 539.

BASTENIER H. — A propos de la numération des hématies à granulations basophiles par la méthode sur fond noir.

Arch. Belg. Méd. Soc., 1948, 5, 59.

BELKNAP E. L. — Criteria for diagnosis of lead poisoning. (Critère pour le diagnostic du saturnisme).

Industr. Med., 1940, 9, 505.

- Differential diagnosis of lead poisoning. (Le diagnostic différentiel de l'intoxication saturnine. Critères fournis par les examens de laboratoire).

J. A. M. A., 1949, 139, 818.

- BENARD H., GAJDOS A., GAJDOS-TOROK M. (Mme) et RAMBERT P. — Intoxications collectives par le plomb.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 785.
- BENSATH A. et VARGA S. — Die Bedeutung der sternal Punktion bei der differential Diagnose der Bleivergiftung. (Importance de la ponction sternale dans le diagnostic différentiel du saturnisme).
Deutsche Med. Woch., 1940, 66, 1194.
- BERNARD J. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Edit. Flammarion, Paris, 1948.
- BERG E. — The early diagnosis of lead poisoning. (Diagnostic précoce du saturnisme).
Comptes rendus 9^e Congrès International de Médecine du Travail, Londres, 1948, p. 536.
- BETTI C. — Ricerche sul midollo osseo nella intossicazione sperimentale da piombo. (Recherches sur la moelle osseuse au cours du saturnisme).
Rass. Med. Ind., 1940, 11, 584.
- BISHOP W. H. H. — The staining and enumeration of stippled erythrocytes. (Coloration et numération des hématies ponctuées).
Canad. J. Med. Technol., 1948, 10, 53.
In Bull. Documentation du C.N.R.S., 1949, 10, 2^e partie, 741.
- BOHM J. et FELLINGER D. — Die diagnostische verwertbarkeit des Auftretens von Tüpfelzellen nach Jod Kaligabe bei fraglicher Bleikranken. (Valeur des H.G.B. pour affirmer le diagnostic de saturnisme).
Med. Klin., 1936, 11, 1595.
- CANTAROW A. et TRUMPER M. — Lead poisoning. (Intoxication saturnine).
The WILLIAMS et WILKINS Company, Baltimore, 1944.
- CASTELLINO N., GRAZIANI G. et ESSA T. — Tecnopatie ed emopatie. (Hémopathies professionnelles).
Folia Medica, 1952, 35, 497.
- CATALDO C. — Saturnisme professionnel.
Thèse Alger, 1947.
- DEROBERTE L. et HADENGUE A. — La valeur des stigmates hématologiques du saturnisme en matière d'expertise médico-légale.
Annales Méd. Légales, 1947, 27, 256.
- DESOILLE H. — Cours de Médecine du Travail.
LE FRANÇOIS, Paris, 1949.
- DESOILLE H., TARA S., VACHER J. — Importance de la surveillance hématologique systématique des ouvriers exposés à l'intoxication saturnine.
Arch. Mal. Prof., 1952, 13, 59.

DUVOIR M. — Etude de la granulobasophilie hématique dans l'industrie des accumulateurs.

Arch. Mal. Prof., 1948, 9, 365.

— Recherches sur la permanence de la granulation basophile au cours du saturnisme.

Recueil Trav. Inst. Nation. Hyg., 1948, 3, 674.

DUVOIR M., DEROBERT L. — La valeur de la plombémie au cours du saturnisme.

Le Bulletin Médical, 1944, p. 113.

DUVOIR M., DEROBERT L., HADENGUE A. — La granulobasophilie, test temporaire au cours de l'intoxication saturnine expérimentale.

Arch. Mal. Prof., 1947, 8, 1.

DUVOIR M., DEROBERT L., HADENGUE A., FALLOT. — La granulobasophilie, test temporaire au cours de l'intoxication professionnelle.

Arch. Mal. Prof., 1946, 7, 330.

DUVOIR M., POLLET D., GAULTIER M. et MÉNÉTRIER J. — Sur la présence d'hématies à granulations basophiles dans la moelle sternale des saturnins.

Sang, 1938, 12, 906.

DUVOIR M., FABRE, DEROBERT L., HADENGUE A., MALANGEAU, FABIANI, PETIT et FALLOT. — Résultats d'une enquête sur le saturnisme.

Recueil Trav. Inst. Nation. Hyg., 1945, 2, 207.

ECK M. et BOYE P. — Le test « granulation basophile » dans le dépistage du saturnisme ; sa valeur, ses variations.

Médecin d'Usine, 1939, 2, 295.

ECK M., BOYE P., FONTY P. — Apparition d'hématies à granulations basophiles sous l'influence du bismuth.

Médecin d'Usine, 1939, 2, 295.

ECK M., BOYE P., FONTY P. — Influence du choc histaminique sur la basophilie érythrocytaire au cours du saturnisme expérimental.

Arch. Mal. Prof., 1939-1940, 2, 574.

ENGELBRETH-HOLM J., PLUM C. M. — Production of stippled erythrocytes in vitro. (Production d'érythrocytes ponctués in vitro).

Nature (G-B), 1950, 166, 990.

FABRINI V. — Contributo sperimentale allo studio della patogenesi dell'anemia saturnina. (Contribution expérimentale à l'étude de la pathogénie de l'anémie saturnine).

Med. del Lav., 1942, 33, 54.

- FALCONER E. H. — Lead absorption : significance of punctate basophilia in erythrocyte. (Signification de la ponctuation basophile des érythrocytes dans l'absorption du plomb).
Ind. Med., 1939, 8, 1429.
- FLORIS M., MUNTONI S., CAU A. — Sulle anemie saturnine. (Au sujet des anémies saturnines).
Rass. Med. Ind., 1952, 21, 33.
- FRANK O., LACHNIT V., NEUMAYR A. — Influence of vitamin B 12 on lead porphyrinuria. (Influence de la vitamine B 12 sur la porphyrinurie du plomb).
Acta Haematol., 1952, 8, 42.
In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1952, 6, 545.
- FULLERTON J. M. — Value of hematology in diagnostic of chronic plumbism. (Valeur de l'hématologie dans le diagnostic du saturnisme chronique).
Brit. M. J., 1952, 2, 117.
- GARTA I. — Points de vue nouveaux sur l'hématologie du saturnisme.
Wien Klin. Wchnschr., 1949, 61, 610.
In Bul. of Hyg., 1950, 25, 927.
- GAULTIER M. — Numération globulaire et dépistage du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1950, 11, 191.
- GILLON J. J. — Suite de la discussion sur le saturnisme. Contribution à l'étude de la valeur relative de certains examens de laboratoire dans le dépistage du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1952, 13, 198.
- GOLDWATER L. V. — Physiology of the bone marrow in relation to industrial intoxication. (Physiologie de la moelle osseuse dans les intoxications industrielles).
Occup. Medicine, 1947, 4, 435.
- GRAZIANI G. — Azione del B.A.L. sulli crasi ematica e sul mielogramma nella intossicazione da piombo. (Action du B.A.L. sur la crase sanguine et sur le myélogramme au cours de l'intoxication saturnine).
Hematologica, 1951, 35, 159.
In Folia Medica, 1951, 34, 438.
In Arch. Mal. Prof., 1953, 14, 428.
- GRAZIANI G., FUSCO M. et ROSSI L. — Ferro serico e saturnismo. Nota 1 : Comportamento del fero serico nella intoxicazione sperimentale. (1. Fer sérique et saturnisme ; comportement du fer sérique dans l'intoxication expérimentale).
Folia Medica, 1952, 35, 964.
- Nota 2 : La ferremia da carico nel saturnismo sperimentale. (La charge ferrique dans le saturnisme expérimental).
Folia Medica, 1953, 36, 218.

GRIGNASCHI S. — Raffronto pro granulazioni basofile, porfirinuria e piombo nelle urine nelle saturnismo cronico. (Rapports entre granulations basophiles, porphyrinurie et saturnisme chronique).

Med. del Lav., 1937, 28, 178.

GUYOT-JEANNIN J. — Au sujet des hématies à granulations basophiles dans le saturnisme.

Médecin d'Usine, 1953, 15, 362.

HADENGUE A. et COLLIN M. — La valeur de la numération globulaire dans le dépistage du saturnisme à l'usine.

Arch. Mal. Prof., 1952, 13, 66.

HENNING N. et KEILHACK H. — Über den Nachweis von basophilgetüpfelten Erythrozyten im Sternalpunktat bei Bleivergiftung. (Recherche des érythrocytes ponctués dans la moelle au cours du saturnisme).

Dtsch. Med. Wchnshr., 1940, 66, 323.

HYLER M. C. et BRADLEY W. R. — Lead basophilic aggregation test. (Test d'aggrégation basophile du saturnisme).

Ind. Med., 1938, 7, 184.

JOHNSTONE R. T. — Occupational Medicine and Industrial Hygiene
C. V. MOSBY Cie, *Publ. St-Louis*, 1948.

KAPLAN E., ZUELZER W. W., MOURIQUAND C. — Sideroblasts : a study of stainable nonhemoglobine iron in marrow normoblasts. (Sidéroblastes : étude du fer libre dans les normoblastes médullaires).

Blood, 1954, 9, 203.

KEHOE R. A. — Report of committee on lead poisoning on occupational lead exposure and lead poisoning. (Rapport sur l'exposition et l'intoxication au plomb).

New-York American Public Health Association, 1943.

— Etude critique des moyens habituels de diagnostic clinique dans l'intoxication saturnine.

Ind. Med., 1951, 20, 253.

— Saturnisme professionnel.

Industrial Hygiene and Toxicology. F. A. PATTY, t. 2, p. 643.

Interscience Publishers, New-York, 1948.

KENCH J. E., GILLAM A. E. et LANE R. E. — Hematopoiesis in lead poisoning. (L'hématopoièse dans le saturnisme).

Biochem. J., 1942, 36, 384.

In Journ. Ind. Hyg. Tox., 1943, 25, 79.

KENCH J. E., LANE R. E. et VARLEY H. — Urinary coproporphyrin in lead poisoning. (La coproporphyrine dans le saturnisme).

Brit. J. Ind. Med., 1952, 9, 133.

- KIN S. — Mechanism of development of lead anemia. — IV. The physicochemical nature of the splenic and liver substances which decrease erythrocytes. (Pathogénie de l'anémie saturnine. IV. La nature physico-chimique des substances spléniques et hépatiques qui diminuent le nombre de lymphocytes).
J. Med. Coll. Keijo, 1939, 9, 101.
In Journ. Ind. Hyg. Tox., 1940, 22, 98.
- LACROIX, AMSALLEM. — Le dépistage pratique de l'intoxication saturnine.
Bull. Acad. Méd., 1950, 134, 430.
- LAMBIN P. — La numération des hématies ponctuées : interprétation de ces résultats.
Acta Clin. Belgica, 1952, 7, 586.
- LAMBIN P. et BASEIL L. — Valeur de la numération des hématies ponctuées pour la prévention du saturnisme industriel.
(*Atti del Convegno Internazionale di Medicina del Lavoro, Milano-Giugno*, 1950, p. 107.).
Edit. Clinica del Lavoro, Milan, 1951.
- LAMBRECHTS A., NIZET A., LEFEBVRE L., DE MARCHIN C. — La fréquence des hématies à granulations basophiles en dehors de l'intoxication saturnine.
Acta Clin. Belgica, 1946, 1, 224.
(*In Arch. Mal. Prof.*, 1951, 12, 89.
- LAMBRECHTS A., NIZET A., LEFEBVRE L., DE MARCHIN C. — La recherche, le taux et la signification des hématies à granulations basophiles chez le sujet normal et pathologique.
Arch. Belge Med. Soc. 1946, 4, 281.
- LANE R. E. — The role of punctate basophilia in the control of Industrial plumbism. (Rôle des granulations basophiles dans le contrôle du saturnisme).
Journ. Ind. Méd. Tox., 1931, 13, 276.
- Care of the lead worker. (Surveillance du travailleur exposé au saturnisme).
Brit. J. Ind. Med., 1949, 6, 125.
- Blood changes in industrial diseases. (Modifications sanguines au cours des maladies professionnelles).
Brit. J. Ind. Med., 1952, 9, 245.
- LANGELEZ A. — Altérations sanguines dues au plomb.
Traité des Maladies Professionnelles, p. 27. Edit. Desoer, Liège.
- LAPORTE, MEYER et BOUSER. — Severe acute anemia and slight kidney disturbance after absorption of metallic tin and lead. (Anémie aiguë sévère et troubles rénaux discrets après absorption d'étain et de plomb).
Journ. Ind. Hyg. Tox., 1940, 22, 9.

LAPOTON S. — De la spécificité des hématies à granulations basophiles dans le saturnisme.

Thèse Paris, 1953.

LAVERGNE G. H., TROCHARD B. (Mme) et FOURNIER S. (Mme). — Facteurs modifiant la coloration et l'observation des granulations basophiles des érythrocytes ponctués.

Sang, 1953, 24, 546.

LENZI L. — La monocitosi saturnina. (La monocytose saturnine).

Arch. Ital. Anat. Istol. Pat., 1934, 5, 981.

LESURE J. — Contribution à l'étude des stigmates hématologiques précoces du saturnisme.

Thèse Paris, 1940.

LOUREAU M. (Mme). — Sur un caractère essentiel de l'anémie saturnine.

Sang, 1946, 17, 242.

— Sur la disparition du facteur antipernicieux dans le saturnisme expérimental.

Sang, 1946, 17, 517.

— De l'identité du facteur antipernicieux et du facteur actif dans le saturnisme expérimental.

Sang, 1947, 18, 96.

LOUREAU M. (Mme), DE SACY et ARTHUS. — Stabilité de l'anémie produite dans le saturnisme expérimental.

C. R. Soc. Biol., 1938, 128, 512.

LUSTIG E. S., CHIODI H., PARNES RESSIA T. — Action du plomb sur les cultures de moelle osseuse du lapin.

C. R. Soc. Biol., 1948, 142, 1165.

MAC FADZEAN A. J. S. et DAVIES L. J. — On the nature and significance of stippling in lead poisoning in relation with the effect of the splenectomy. (Nature et signification des hématies ponctuées dans le saturnisme. Action de la splénectomie).

Quart. J. Med. (G.-B), 1949, 18, 69.

In Bull. Docum. C. N. R. S., 1949, 10, 2^e partie, p. 638.

MACHLE W. — Clinical significance of hematologic changes in lead absorption and lead poisoning. (Signification clinique des modifications hématologiques au cours de l'absorption et de l'intoxication au plomb).

Occup. Med., 1947, 3, 150.

MALOOF C. G., BAVLEY H., BOYLEN G. W. — The engineering and medical control of a lead hazard. (Contrôle technique et médical du risque saturnin).

Industr. Hyg. Quaterly, 1954, 15, 64.

- MARTIN P. J. A. — Contribution à l'étude de l'anémie saturnine.
Thèse Paris, 1950.
- MAUGERI S. — Il ricambio emoglobinico nell'anemia saturnina. (Métabolisme de l'hémoglobine dans l'anémie saturnine).
Med. del Lavoro, 1940, 31, 97.
- MODAY I. (Mlle). — Anémie saturnine du lapin. 1. Hématologie de l'anémie saturnine du lapin.
Sang., 1946, 17, 523.
- MODAY I., CHIRON P. — Anémie saturnine du lapin. 2. Le fer dans l'anémie saturnine du lapin.
Sang., 1946, 17, 603.
- MOESCHLIN S., SCHECHTERMAN L. — Vergleichende Untersuchungen über den Therapeutischen ; Effekt von B.A.L. oder Natriumcitrat bei der experimentellen Bleivergiftung. (Comparaison entre l'effet thérapeutique du B.A.L. et du citrate de soude dans le saturnisme expérimental).
Schweiz. Med. Wchnschr., 1952, 82, 1164.
- MOLFINO F. — Manuale di Medicina del Lavoro. (Traité de Médecine du Travail).
Ed. Minerva Medica, Turin, 1953.
- MONGELLI SCIANNAMEO N. — Il saturnismo in industria fittile pugliese rilievi clinici. (Saturnisme dans l'industrie ; aspect clinique).
Folia Medica, 1952, 35, 433.
- MONTEGROSSO G. — Ricerche sul medollo osseo nell'intossicazione professionale da piombo. (Recherches sur la moelle osseuse dans l'intoxication saturnine professionnelle).
Med. del Lav., 1939, 30, 1.
- MOVITT E. R. — Plumbism : punctate basophilia in bone marrow. (Le saturnisme : basophilie ponctué de la moelle osseuse).
Amer. J. Clinical Pathol., 1945, 15, 557.
- MUELLER B. — Gerichtliche Medizin. (Médecine Légale).
Springer Verlag, Berlin, 1953.
- MULLER L. — Précisions sur la recherche des hématies à granulations basophiles du saturnisme.
Arch. Mal. Prof., 1953, 14, 147.
- NUNZIANTE CESARO A., GRANATA A. — Ricerche di citochimica ematologica in talune technopatie disemizzanti. (Recherches de cytochimie hématologique dans diverses hémopathies professionnelles).
Folia Medica, 1953, 36, 861.
- PARODI V. et CATALDI R. — Sulla natura della emazie granulo bazo-file nella intossicazione saturnina. (Nature des hématies à granulations basophiles du saturnisme).
Lavoro e Medicina, 1953, 7, 89.

- PEARLMAN M. D. et LIMARZI L. R. — Correlation studies of basophilic aggregation and reticulocytes in various clinical conditions. (Corrélation entre les tests d'agrégation basophile et les réticulocytes dans diverses conditions).
Amer. J. Clin. Pathol., 1938, 8, 608.
In Journ. Ind. Hyg. Tox., 1939, 21, 70.
- PECORA L. — Contributo alla studia del mielogramma nell'intossicazione sperimentale da piombo. (Contribution à l'étude du myélogramme au cours de l'intoxication par le plomb).
Folia Medica, 1950, 33, 365.
- PICARD. — Résultats de quelques recherches sur le saturnisme dans l'imprimerie.
Protection, Sécurité et Hygiène du Travail, 1951, 31, 64.
In Arch. Mal. Prof., 1953, 14, 427.
- PLUYETTE J. — Manuel pratique d'Hygiène et de Sécurité.
Union Ind. Min. et Métall., Paris, 1952.
- POLLET L. — Plomb.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Paris, 1950.
- PRETI L. — L'anemia saturnina. (L'anémie saturnine).
Med. del Lav., 1938, 29, 33.
- PRETI L. — Trattato di Patologia Medica del Lavoro.
A. Cordani, édit., Milan, 1940.
- RAGETHS. — Bleivergiftung, nach sprengungsfall. (Intoxication au plomb après explosion).
Revue des A. T. et des M. P. (Zurich), 1953, 46, 207.
- REED J. V., HARCOURT A. K. — The Essentials of Occupational Diseases.
C. C. Thomas, Publisher, Springfield, 1941.
- ROSEGGER H. — Untersuchungen über die Abstammung und Klinische bedeutung der basophilen Erythrocytenpunktierung. (Origine et signification clinique des hématies à granulations basophiles).
Klin. Wochenschr., 1936, 15, 158.
- RODENACKER G. — Die chemischen gewerbekrankheiten und ihre behandlung. (Intoxications professionnelles et leur traitement).
Arbeitsmedizin, Heft 12.
P. Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1953.
- SABRAZES. — Hématies à granulations basophiles.
J. Med. Franc., 1920, 443.
- SAITA G. — Variazioni nel numero et nell'aspetto dei punteggiavi basophili nel sangue a seconda di diverse modalita du

tecnica nell'allestimento dei preparati. (Variation du nombre et de l'aspect des H.G.B. avec les différentes modalités de technique).

Med. del Lav., 1945, 36, 107.

- Il midello osseo nell'intossicazione da piombo. (La moelle osseuse dans l'intoxication au plomb). 1. Il comportamento del mielogramma. (Comportement du myélogramme).

Med. del Lav., 1946, 37, 207.

2. Gli eritrociti ed eritroblasti con punteggiatura basofila e il loro valore per la diagnosi di saturnismo. (Erythrocytes et érythroblastes à granulations et leur valeur dans le diagnostic du saturnisme).

Med. del Lav., 1946, 37, 358.

SAITA G., CATTANEO E., FIOCCHI F. — Diametre e volume globulare, indice di sferocitosi, indice di saturazione nell'anemia saturnina. (Diamètre et volume globulaire, indices de sphérocytose et de saturation dans l'anémie saturnine).

Med. del Lav., 1952, 43, 99.

SAX IRVING N. — Handbook of Dangerous Materials.

Reinhold Publishing Corporation, New-York, 1951.

SCHIOTZ E. H. — Diagnostic précoce du saturnisme.

Tidsskr. norske Loegeforen, 1950, 70, 60.

In Brit. J. Ind. Med., 1951, 8, 192.

In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1951, 3, 215.

SEIFERT P. — Bleivergiftung und Laboratoriumsbefunde. (Saturnisme et recherches de laboratoire).

Zent. f. Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz, 1951, 5, 99.

SHIELDS D. O. — Lead poisoning. Comparison of punctate basophilia and ratio of large to small lymphocytes in diagnosis and prevention of lead poisoning. (Comparaison entre H.G.B. et rapport des grands aux petits lymphocytes dans le diagnostic et la prévention du saturnisme).

Med. J. Australia, 1937, 1, 535.

In J. Ind. Hyg. Tox., 1937, 19, 224.

- Influence of lead absorption on the ratio of large to small lymphoid cells. (L'absorption de plomb et le rapport des grands aux petits lymphocytes).

Med. J. Australia, 1950, 37, 205.

In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1951, 3, 328.

- The treatment of Lead Poisoning by the intravenous administration of Sodium Thiosulphate. (Traitement de l'intoxication saturnine par l'administration I.V. de Thiosulphate de sodium).

Med. J. Australia, 1952, 1, 879.

In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1952, 6, 460.

SHIELS D. O., THOMAS W. C., PALMER G. R. — The effects of sodium citrate in lead poisoning and lead absorption. (Effets du citrate de soude dans l'intoxication au plomb et l'absorption de plomb).

Med. J. Australia, 1950, 2, 886 et 922.

In Brit. J. Ind. Med., 1951, 8, 192.

SHIELS D. O., PALMER G. R., CORNISH P. E. et KEARLEY M. J. — Porphyrinuria in persons exposed to lead hazards. (Porphyrinurie chez les sujets exposés au plomb).

Med. J. Australia, 1953, 2, 171.

In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1954, 9, 81.

SIDBURY J. B., BYNUM J. C., FETZ L. L. — Effect of chelating agent on urinary lead excretion : comparison of oral and intravenous administration. (Effets des agents mobilisateurs sur l'excrétion urinaire du plomb : comparaison entre les voies d'administration orale et intraveineuse).

Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 1953, 82, 226.

In Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 1954, 9, 347.

SIMONIN C. — Médecine du Travail.

Libr. Maloine, Paris, 1950.

SMITH, RATHNELL et MARCIL. — Lead and lead poisoning tests. (Plomb et tests d'intoxication au plomb).

J. Ind. Hyg. Tox., 1942, 24, 7.

TARA S. — Diagnostic de laboratoire dans le saturnisme.

Arch. Mal. Prof., 1953, 14, 326.

TARA S. et BOUILLLOT J. — L'indoxylurie des saturnins.

Arch. Mal. Prof., 1951, 12, 543.

ULRICH H. — Dépistage du saturnisme dans le cadre d'un service inter-entreprise.

Médecin d'Usine, 1952, 14, 370.

VACHER J. — Les éléments figurés du sang dans le saturnisme.

Thèse Médecine, Paris, 1951.

VELICOGNA A. — Resistenza globulare e reversione dell'emoliti nel saturnismo sperimentale. (Résistance globulaire et troubles de l'hémolyse dans le saturnisme expérimental).

Med. del Lav., 1933, 24, 1.

VIGLIANI E. C. — L'eosinofilia ed i sintomi detti precoci nella diagnosi di saturnismo. (L'éosinophilie, signe précoce du saturnisme).

Russ. Med. Ind., 1932, 1, 40.

— Il sangue nelle intossicazioni professionali con particolare riguardo alle sindromi anemiche. (Le sang dans les intoxications professionnelles, syndrome anémique en particulier).

Gaz. Med. Ital., 1938, 97, 6.

- Méthodes nouvelles de dépistage du saturnisme. Métabolisme des porphyrines.
Arch. Mal. Prof., 1938, 1, 185.
 - Recenti studi sul saturnismo in Italia. (Etudes récentes sur le saturnisme en Italie).
Med. del Lav., 1950, 41, 106.
Bruxelles Médical, 1950, 34, 1771.
Med. del deporte y del Trabajo, 1950, 14, 3198.
 - VIGLIANI E. C. et ZURIO N. — Les effets du B.A.L. sur le métabolisme du plomb et sur les symptômes de l'intoxication saturnine.
Brit. J. Ind. Med., 1951, 8, 218.
 - WHITBY L. E. H. and BRITTON C. J. C. — Relation of stippled cell and polychromatic cell to reticulocyte. (Relation entre les cellules ponctuées et polychromatiques et les réticulocytes).
Lancet, 1933, 1, 1173.
 - WILDFUHR G., MUCKE D. — Coloration des hématies à granulations basophiles.
Dtsch. Gesdh. wes., 1951, 6, 285.
In Zentralblatt f. Arbeitsmed., 1952, 2, 55.
 - WILENTZ W. C. — Treatment of lead poisoning. (Traitement de l'intoxication saturnine).
J. A. M. A., 1949, 139, 823.
 - WINTROBE M. M. — Clinical hematology. (Hématologie clinique).
Lea et Febiger, Philadelphia, 1946.
 - X... — Lead in modern industry.
Lead Industries Association, New-York, 1952.
 - Informationstatung über die Bleikrankheit.
Goslar, Septembre 1952.
Clausthall, Zellerfeld, 1952.
-

